

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

STOCRIN 30 mg/ml suukaudne lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 30 mg efavirensi.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml sisaldab 1 mg bensoehapet (E210).

Üks ml sisaldab kuni 0,816 mg bensüülalkoholi (E1519).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Värvitu kuni kahvatukollast värvi selge vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübiga (HIV-1) nakatunud täiskasvanute, noorukite ja üle 3-aastaste laste viirusevastane kombinatsioonravi patsientidel, kes ei saa neelata õhukese polümeerikattega tablette.

STOCRINI ei ole piisavalt uuritud kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (CD4-rakkude hulk on  $<50$  raku/mm<sup>3</sup> 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 STOCRINI 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 peab alustama HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

#### Annustamine

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

Efavirensi suukaudset lahust võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Et vähendada närvisüsteemi poolt võimalikke tekkivaid kõrvaltoimeid, soovitatakse esimese 2...4 ravinädala vältel ja nimetatud kõrvaltoimete esinemise korral manustada ravimit õhtuti enne magamaheitmist (vt lõik 4.8).

#### *Täiskasvanud*

Efavirensi soovitatav annus on 24 ml, manustatuna suu kaudu 1 kord ööpäevas kombinatsioonis nukleosiidanalogoogide pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), koos PI-ga või ilma (vt lõik 4.5).

### *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).

### *Lapsed ja noorukid (vanuses 3 kuni 17 aastat)*

Efavirensi suukaudse lahuse soovitatav annus kombinatsioonis PI ja/või NRTI-dega patsientidele vanuses 3 kuni 17 aastat on kirjeldatud tabelis 1. Efavirensi õhukese polümeerikattega tablette tohib manustada ainult lastele, kes suudavad tablette korralikult neelata.

**Tabel 1**

**Annus lastel manustatuna üks kord ööpäevas**

Kehakaal (kg)	Efavirensi suukaudse lahuse (30 mg/ml) annus (ml)	
	3...< 5-aastased lapsed	Täiskasvanud ja üle 5-aastased lapsed
13 kuni < 15	12	9
15 kuni < 20	13	10
20 kuni < 25	15	12
25 kuni < 32,5	17	15
32,5 kuni < 40	-	17
≥ 40	-	24

### 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).

#### *Lapsed*

Efavirensi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta või kehakaaluga alla 13 kg ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

## **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).

Manustamine samaaegselt 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 või 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).

Patsiendid, kellel on:

- perekondlikus anamneesis kas äkksurm või kaasasündinud QTc-intervalli pikenedamine elektrokardiogrammil või mis tahes muu kliiniline seisund, mis teadaolevalt pikendab QTc-intervalli;
- anamneesis sümptomitega südamearütmiaid või kliiniliselt oluline bradükardia või südame paispuudulikkus koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemisega;
- elektrolüütide tasakaalu rasked häired, nt hüpokaleemia või hüpomagneemia.

Patsiendid, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (proarütmikumid).

Selliste ravimite hulka kuuluvad:

- IA ja III klassi antiarütmikumid;
- neuroleptikumid, antidepressandid;
- teatud antibiootikumid, sh mõned järgmistesse klassidesse kuuluvad toimeained: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained;
- teatud mittesedatiivsed antihistamiinid (terfenadiin, astemisool);
- tsisapriid;
- flekainiid;
- teatud malaariavastased ained;
- metadoon.

Samaaegne manustamine elbasviir/grasopreviiriga, sest oodata on elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist (vt lõik 4.5). See toime tuleneb CYP3A4 või P-gp indutseerimisest efavirensi poolt, mis eeldatavasti põhjustab elbasviir/grasopreviiri viroloogilise ravivastuse kadumise.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Efavirensi ei tohi HIV-infektsiooni raviks kasutada monoterapijana ega lisada raviskeemi eelneva preparaadi ebatõhususe korral ainsa uue ravimina. Efavirensi monoterapia 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 tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitahvliga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks (näiteks koos rifampitsiiniga).

Gletsapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine efavirensiga võib oluliselt vähendada gletsapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioone, põhjustades nende ravitoime vähenemist.

Gletsapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega 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 monoterapiat 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 Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli 0,1%. Efavirensi manustamine tuleb lõpetada raskekujulise lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskesta haaratus 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 Stevensi-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, psühhoositaolisest käitumisest ja katatoonias. Patsientidele tuleks anda nõu, et nad võtaksid ühendust arstiga, kui neil tekivad raske depressiooni, psühhoosi 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 kõrvaltoimeid nagu pearinglus, unetus, unisus, keskendumishäired ning ebanormaalsed unenäod, kuid mitte ainult (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.

Hilise algusega neurotoksilisus, kaasa arvatud ataksia ja entsefalopaatia (teadvustaseme alanemine, segasus, psühhomotoorne aeglustumine, psühhoos, deliirium) võib ilmned kuni aastaid pärast efavirensiga ravi alustamist. Mõnel juhul on hilise algusega neurotoksilisus esinenud patsientidel, kellel olid CYP2B6 geneetilised polümorfismid, mille puhul vaatamata STOCRINI standardsele annustamisele olid efavirensi kontsentratsioonid suurenenud. Patsientide puhul, kellel tekivad tõsise neuroloogilise kõrvaltoime nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata, kas need kõrvaltoimed võivad olla seotud efavirensi kasutamisega ning kas on õigustatud lõpetada STOCRINI kasutamine.

### Krambid

Efavirensi saavatel patsientidel 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.

## QTc-intervalli pikenemine

Efavirensi kasutamisel on täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mille puhul esineb teadaolev risk *Torsade de Pointes*'i tekkeks või manustamise korral *Torsade de Pointes*'i kõrge riskiga patsientidele tuleb kaaluda efavirensi asemel teiste ravimite kasutamist.

## 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 ilmnedä 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 immuunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõplikused.

## 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 muutumatul 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 eakate patsientide arv olnud piisav selleks, et hinnata ravivastuse erinevusi võrreldes nooremate patsientidega.

#### *Lapsed*

Efavirensi ei ole uuritud alla 3-aastastel ja vähem kui 13 kg kaaluvatel lastel. On viiteid, mille põhjal võib efavirensi farmakokineetika olla väga väikestel lastel teistsugune. Seetõttu ei soovitata efavirensi suukaudset lahust manustada alla 3-aastastele lastele.

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.

#### Bensüülalkohol (E1519)

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### **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 vahemikuga 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 suureneda selle andmisel koos ravimitega (nt ritonaviiriga) või toiduga (nt greibimahlagaga), mis inhibeerivad CYP3A4 või CYP2B6 aktiivsust. Neid ensüüme indutseerivad ühendid või taimesed preparaadid (näiteks hõlmikpuu ekstraktid ja liht-naistepuna) võivad põhjustada efavirensi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Kasutamine koos liht-naistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

### QT-intervalli pikendavad ravimid

Efavirensi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud järgmiste ravimitega (mis võivad põhjustada QTc-intervalli pikenedamist ja *Torsade de Pointes*'i): IA ja III klassi antiarütmikumid, neuroleptikumid ja antidepressandid, teatud antibiootikumid, sh mõned toimeained järgmistest ravimiklassidest: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained, teatud mittesedatiivsed antihistamiinid (terfenadiin, astemisool), tsisapriid, flekainiid, teatud malaariavastased ained ja metadoon (vt lõik 4.3).

### 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 tõsisemaid eluohtlikke haigusjuhte (vt lõik 4.3).

Efavirensi ei tohi manustada koos elbasviir/grasopreviiriga, sest oodata on elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist tulenevalt ravimi metabolismis osalevate ensüümide ja/või transportvalkude indutseerimisest, mis eeldatavasti põhjustab elbasviir/grasopreviiri viroloogilise ravivastuse kadumise (vt lõik 4.5).

### 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 võtmise 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 2 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 2: Koostoimed efavirensi ja teiste ravimite vahel täiskasvanutel**

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
<b>HIV-vastased ained</b>		
<b>Proteaasi inhibiitorid (PI)</b>		
Atasanaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg üks kord päevas/100 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasanaviir (pärast lõunat): AUC: ↔* (↓ 9...↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8...↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31...↓ 51)	Efavirensi manustamine koos atasanaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kui on vajalik atasanaviiri manustamine koos



Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Atasanaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg üks kord päevas/200 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasanaviir (pärast lõunat): AUC: ↔*/** (↓ 10...↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16...↑ 49) (CYP3A4 indutseerimine). * Võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord päevas manustamisega õhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C <sub>min</sub> vähenemine võib ebasoodsalt mõjutada atasanaviiri efektiivsust. ** varasema võrdluse põhjal	NNRTI-ga, tuleb nii atasanaviiri kui ritonaviiri annust suurendada vastavalt 400 mg ja 200 mg-ni, kasutamist kombinatsioonis efavirensiga võib kaaluda hoolika kliinilise jälgimise tingimustes.
Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg kaks korda päevas*/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)  *vähem soovitatud annustest; sarnaseid tulemusi eeldatakse soovitatud annustest.	Darunaviir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 indutseerimine) Efavirens: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4 inhibeerimine)	Efavirensi manustamine kombinatsioonis 800 mg darunaviiri ja 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas võib anda darunaviiril suboptimaalse C <sub>min</sub> . Kui efavirensi on vaja kasutada kombinatsioonis 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)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Fosamprenaviir/nelfinaviir/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta.
Fosamprenaviir/sakvinaaviir/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	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 <sub>min</sub> : ↓ 40% Indinaviiri ekspositsiooni sarnast vähenemist täheldati 1000 mg indinaviiri manustamisel iga 8 tunni järel koos 600 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.  Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Indinaviir/ritonaviir/efavirens (800 mg kaks korda päevas/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Indinaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 16...↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6...↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40...↓ 59) <sup>b</sup> Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad Indinaviiri C <sub>min</sub> geomeetriline keskmine (0,33 mg/l) manustamisel koos ritonaviiri ja efavirensiga oli suurem kui keskmine tagasivaateline C <sub>min</sub> (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.	
Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens  Lopinaviir/ritonaviiri 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 ekspositsiooni märkimisväärne vähenemine.  Lopinaviiri kontsentratsioon: ↓ 30...40%  Lopinaviiri kontsentratsioon: sarnane lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda päevas manustamisega ilma efavirensita.	Efavirensiga samaaegsel manustamisel tuleks kaaluda lopinaviiri/ritonaviiri pehmekapslite või suukaudse lahuse annuste suurendamist 33% 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 <sub>max</sub> : ↑ 21% (↑ 10...↑ 33) Kombinatsioon oli üldiselt hästi talutav.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Ritonaviir/efavirens (500 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Ritonaviir: Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33) Õhtune AUC: ↔ Hommikune C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12...↑ 38) Õhtune C <sub>max</sub> : ↔ Hommikune C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9...↑ 86) <sup>b</sup> Õhtune C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3...↑ 50) <sup>b</sup> Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10...↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7...↑ 46) <sup>b</sup> (CYP-vahendatud oksüdatiivse 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 ülalpool. Efavirensi kasutamine koos sakvinaaviiri kui ainsa proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.
<b>CCR5 antagonistid</b>		
Maravirok/efavirens (100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38...↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37...↓ 62) Efavirensi kontsentratsiooni ei ole mõõdetud, efekti ei ole oodata.	Vaata maravirokki sisaldava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.
<b>Integraasi ahela ülekande inhibiitorid</b>		
Raltegraviir/efavirens (400 mg üksikannus/-)	Raltegraviir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.
<b>Nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d) ja mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</b>		
NRTI-d/efavirens	Spetsiifilisi koostoimeuringuid ei ole läbi viidud efavirensi ja muude NRTI-dega kui lamivudiin, zidovudiin ja tenofoviirdisoproksiil. 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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
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.
<b>C-hepatiidi viirusvastased ained</b>		
Botsepreviir/efavirens (800 mg 3 korda ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)	Botsepreviir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirens: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 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 vähenesid 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 <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3...↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14...↓ 34)% Efavirens: AUC: ↓ 18% (↓ 10...↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15...↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1...↓ 19)% (CYP3A indutseerimine efavirensi poolt)	Efavirensi ja telapreviiri koosmanustamisel tuleb telapreviiri kasutada 1125 mg iga 8 tunni järel.
Simepreviir/efavirens (150 mg üks kord ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)	Simepreviir: AUC: ↓ 71% (↓ 67...↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46...↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88...↓ 92) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ 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.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Elbasviir/grasopreviir	<p>Elbasviir: AUC: ↓54% C<sub>max</sub>: ↓45%</p> <p>Grasopreviir: AUC: ↓83% C<sub>max</sub>: ↓87%</p>	STOCRINI manustamine koos elbasviir/grasopreviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest see võib viia elbasviir/grasopreviiri viroloogilise ravivastuse kadumiseni. See tuleneb elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest, mille põhjuseks on CYP3A4 või P-gp indutseerimine (lisateavet vt elbasviir/grasopreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest).
Sofosbuviir/velpatasviir sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir	<p>Sofosbuviir: C<sub>max</sub> ↑38%</p> <p>Velpatasviir AUC ↓53% C<sub>max</sub> ↓47% C<sub>min</sub> ↓57%</p> <p>Oodatav: ↓ Voksilapreviir</p>	On tõestatud, et efavirens/emtritsitaabin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine sofosbuviir/velpatasviiriga vähendab oluliselt velpatasviiri plasmakontsentratsioone tulenevalt CYP3A indutseerimisest efavirensi poolt, mis võib põhjustada velpatasviiri ravitoime kadumise. Ehkki seda ei ole uuritud, võib eeldada voksilapreviiri ekspositsiooni samasugust vähenemist. STOCRINI samaaegne manustamine sofosbuviir/velpatasviiri või sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviiriga ei ole soovitatav (lisateavet vt sofosbuviir/velpatasviiri ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest).
Gletsapreviir/pibrentasviir	↓gletsapreviir ↓pibrentasviir	Gletsapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine efavirensiga võib põhjustada gletsapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist, põhjustades ravitoime vähenemist. Gletsapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav. Lisainfo saamiseks lugege teavet gletsapreviiri/pibrentasviiri määramise kohta.
<b>Antibiootikumid</b>		
Asitromütsiin/efavirens (600 mg üksikannus/400 mg üks kord päevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Klaritromütsiin/efavirens (500 mg iga 12 tunni järel/400 mg üks kord päevas)	Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15...↓ 35) Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit: AUC: ↑ 34% (↑ 18...↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32...↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 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.
<b>Mükobakterivastased ravimid</b>		
Rifabutiin/efavirens (300 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Rifabutiin: AUC: ↓ 38% (↓ 28...↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31...↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 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 viroloogilist ravivastust (vt lõik 5.2).
Rifampitsiin/efavirens (600 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15...↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11...↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) (CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)	Koos rifampitsiiniga manustamisel 50 kg või rohkem kaaluvatele patsientidele võib efavirensi ööpäevase annuse suurendamine 800 mg-ni anda samasuguse ekspositsiooni nagu 600 mg ööpäevane annus, kui see manustatakse ilma rifampitsiinita. Annuse suurendamise kliinilist mõju ei ole piisavalt hinnatud. Annuse korrigeerimisel tuleb arvesse võtta individuaalset taluvust ja viroloogilist ravivastust (vt lõik 5.2). Rifampitsiini (sh 600 mg) annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>Seentevastased ravimid</b>		
Itrakonasool/efavirens (200 mg iga 12 tunni järel/600 mg üks kord päevas)	Itrakonasool: AUC: ↓ 39% (↓ 21...↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20...↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27...↓ 58) (itrakonasooli kontsentratsiooni langus: CYP3A4 indutseerimine) Hüdroksüitrakonasool: AUC: ↓ 37% (↓ 14...↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12...↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18...↓ 60) Efavirens: Puuduvad kliiniliselt olulised farmakokineetilised muutused.	Kuna itrakonasooli annustamissoovitusi ei saa anda, tuleb kaaluda alternatiivse seentevastase ravimi kasutamist.
Posakonasool/efavirens --/400 mg üks kord päevas	Posakonasool: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G indutseerimine)	Posakonasooli ja efavirensi samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riski.
Vorikonasool/efavirens (200 mg kaks korda päevas/400 mg üks kord päevas)  Vorikonasool/efavirens (400 mg kaks korda päevas/300 mg üks kord päevas)	Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirens: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Vorikonasool: AUC: ↓ 7% (↓ 23...↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1...↑ 53) * Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6...↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** *võrreldes ainult 200 mg manustamisega kaks korda päevas ** võrreldes ainult 600 mg manustamisega üks kord päevas (oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)	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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Ketokonasool ja teised imidasooli tüüpi seentevastased ravimid	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.
<b>Malaariavastased ained</b>		
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 <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihüdroartemisiniin: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Kuna artemeetri, dihydroartemisiniini või lumefantriini vähenenud kontsentratsioon võib põhjustada malaariavastase toime vähenemist, on soovitatav ettevaatus efavirensi koosmanustamisel artemeetri/lumefantriini tablettidega.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Atovakvoon ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg üksikannus/600 mg üks kord ööpäevas)	Atovakvoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62...↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20...↓ 61)  Proguaniil: AUC: ↓ 43% (↓ 7...↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakvooni ja proguaniili samaaegset manustamist efavirensiga tuleb vältida.
<b>MAO HAPPEST VÄHENDAVAD RAVIMID</b>		
Alumiiniumhüdroksiidi-magneesiumhüdroksiidi-simetikooni sisaldav antatsiid/efavirens (30 ml ühekordne annus/400 mg ühekordne annus) Famotidiin/efavirens (40 mg 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.
<b>ÄREVUSEVASTASED RAVIMID</b>		
Lorasepaam/efavirens (2 mg ühekordne annus/600 mg üks kord päevas)	Lorasepaam: AUC: ↑ 7% (↑ 1...↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2...↑ 32) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
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.
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin/efavirens (400 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Karbamasepiin: AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15...↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24...↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15...↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41...↓ 53) (karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine) Aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi püsikontsentratsiooni faasi AUC, C <sub>max</sub> ja C <sub>min</sub> ei muutunud. Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste koosmanustamist ei ole uuritud.	Ei saa anda soovitusi annustamise kohta. Kaaluda tuleb alternatiivset antikonvulsantravi. Aeg-ajalt tuleb määrata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni.
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikonvulsandid, mis on CYP450 isoensüümide substraadid	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensiga koosmanustamisel võib väheneda või suureneada 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.



Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
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 muutumatul kujul uriiniga ning ei ole tõenäoline, et nad konkureeriksid efavirensiga samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniteede pärast.	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<b>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRIid)</b>		
Sertraliin/efavirens (50 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Sertraliin: AUC: ↓ 39% (↓ 27...↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15...↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31...↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6...↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	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	Kummagi 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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>Norepinefriini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor</b>		
Bupropioon/efavirens [150 mg (prolongeeritult vabastatav) üksikannus /600 mg üks kord ööpäevas]	Bupropioon: AUC: ↓ 55% (↓ 48...↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21...↓ 47) Hüdroksübupropioon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 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.
<b>ANTIHIISTAMIINIKUMID</b>		
Tsetirisiin/efavirens (10 mg ühekordne annus/600 mg üks kord päevas)	Tsetirisiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18...↓ 30) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>KARDIOVASKULAARSED RAVIMID</b>		
<b>Kaltsiumikanali blokaatorid</b>		
Diltiaseem/efavirens (240 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Diltiaseem: AUC: ↓ 69% (↓ 55...↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50...↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44...↓ 75) Desatsetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 75% (↓ 59...↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57...↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44...↓ 75) N-monodesmetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7...↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5...↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 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).
<b>LIPIIDIDESISALDUST LANGETAVALD RAVIMID</b>		
<b>HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid</b>		
Atorvastatiin/efavirens (10 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Atorvastatiin: AUC: ↓ 43% (↓ 34...↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1...↓ 26) 2-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 35% (↓ 13...↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0...↓ 23) 4-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 4% (↓ 0...↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9...↓ 51) Aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 34% (↓ 21...↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2...↓ 26)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada atorvastatiini annuse korrigeerimine (vt atorvastatiini 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 <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59...↑ 12)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada pravastatiini annuse korrigeerimine (vt pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Simvastatiin/efavirens (40 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Simvastatiin: AUC: ↓ 69% (↓ 62...↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63...↓ 79) Simvastatiinhape: AUC: ↓ 58% (↓ 39...↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32...↓ 58) Aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 60% (↓ 52...↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55...↓ 78) (CYP3A4 indutseerimine) Efavirensi manustamisel koos atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei muutunud efavirensi AUC või C <sub>max</sub> väärtused.	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada 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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Suukaudsed: Etüüülöstradiool+ norgestimaat/efavirens (0,035 mg+0,25 mg üks kord päevas /600 mg üks kord päevas)	Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14...↓ 25) Norelgestromiin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 64% (↓ 62...↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39...↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79...↓ 85) Levonorgestreel (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 83% (↓ 79...↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77...↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80...↓ 90) (metabolismi indutseerimine) Efavirens: kliiniliselt olulised koostoimed puuduvad. Nende toimete kliiniline tähtsus on teadmata.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Süstitavad: Depoo-medroksüprogesteroonatsetaat (DMPA)/efavirens (150 mg i.m. DMPA ühekordne annus)	3-kuulises ravimite koostoimeuuritus 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	Oodata võib etonogestreeli ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Müügiloo saamise järgselt on efavirensiga ravitud patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud etonogestreeliga kontratseptiooni ebaõnnestumist.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
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).
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/efavirens (stabiilne säilitusannus, 35-100 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Metadoon: AUC: ↓ 52% (↓ 33...↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25...↓ 59) (CYP3A4 indutseerimine) Uuringus HIV-infektsiooniga patsientidel, kes olid veenisest narkootikumide tarvitajad, viis efavirensi ja metadooni koosmanustamine metadooni plasmakontsentratsiooni vähenemiseni ning tekkisid opiaadi ärajätunähud. Viimaste leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%.	Tuleb vältida samaaegset manustamist efavirensiga, sest esineb risk QTc-intervalli piknemiseks (vt lõik 4.3).
Buprenorfiin/naloksoon/ efavirens	Buprenorfiin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfiin: AUC: ↓ 71% Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Vaatamata buprenorfiini ekspositsiooni vähenemisele ei ilmnenud ühelgi patsiendil ärajätunähtusid. Koosmanustamisel ei pruugi olla vaja muuta buprenorfiini või efavirensi annust.

<sup>a</sup> 90% usaldusvahemikud, kui ei ole teisiti märgitud.

<sup>b</sup> 95% usaldusvahemikud.

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### 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

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 (vt lõik 5.3).

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

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 neuuraaltoru defekti ning teiste väärarengute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV negatiivsetel kontrollisikutel täheleanduga. Neuuraaltoru 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 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 käsitlemine.

## **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-dega, 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 (vt lõik 4.4). Närvisüsteemi sümptomid ilmnevad tavaliselt varsti pärast ravi alustamist ja üldjuhul taanduvad esimese 2...4 nädala järel. Efavirensiga ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulisi nahareaktsioone, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem; psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid, kaasa arvatud rasket depressiooni, surma enesetapu läbi ja psühhosomaalset käitumist ning krampe.

Efavirensi sisaldava ravi pikaajalist ohutusprofiili hinnati kontrollitud kliinilises uuringus (006), kus patsiendid said efavirensi + zidovudiini+ lamivudiini (n=412, keskmine ravi kestus 180 nädalat), efavirensi + indinaviiri (n=415, keskmine ravikestus 102 nädalat) või indinaviiri+ zidovudiini+ lamivudiini (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  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
aeg-ajalt	ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
sage	hüpertriglütserideemia*
aeg-ajalt	hüperkolesteroleemia*
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
sage	ebatavalised unenäod, ärevus, depressioon, unetus*
aeg-ajalt	emotsionaalne labiilsus, agressiivsus, segasusseisund, eufooria, hallutsinatsioonid, mania, paranoia, <i>psühhoos</i> <sup>‡</sup> , enesetapukatse, enesetapumõtted, katatonia*
harv	<i>luulumõtted</i> <sup>‡‡</sup> , <i>neuroos</i> <sup>‡‡</sup> , <i>sooritatud enesetapp</i> <sup>‡‡*</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
sage	<i>tserbellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired</i> <sup>‡</sup> , tähelepanu häired (3,6%), pearinglus (8,5%), peavalu (5,7%), unisus (2,0%)*
aeg-ajalt	agiteeritus, amneesia, ataksia, koordinatsiooni häired, krambid, ebatavalised mõtted, <i>treemor</i> <sup>‡</sup>
teadmata	<i>entsefalopaatia</i>
<b>Silma kahjustused</b>	
aeg-ajalt	ähmane nägemine
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
aeg-ajalt	<i>kohin kõrvus</i> <sup>‡</sup> , vertiigo
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
aeg-ajalt	<i>õhetus</i> <sup>‡</sup>

<b>Seedetrakti häired</b>	
sage	kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
aeg-ajalt	pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
sage	aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*, gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine*
aeg-ajalt	äge hepatiit
harv	<i>maksapuudulikkus<sup>†††</sup></i>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
väga sage	lööve (11,6%)*
sage	sügelus
aeg-ajalt	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom*
harv	<i>fotoallergiline dermatiit<sup>†</sup></i>
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
aeg-ajalt	günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
sage	väsimus

<sup>\*</sup>, <sup>†</sup>, <sup>††</sup> Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Teave turuletulekujärgse kontrolli käigus*

<sup>†</sup> Need kõrvaltoimed tehti kindlaks turuletulekujärgse kontrolli käigus; kuid esinemissagedused määrati kindlaks 16 kliinilisest uuringust (n = 3969) saadud andmeid kasutades.

<sup>††</sup> Need kõrvaltoimed tehti kindlaks turuletulekujärgse 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 patsientide 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 Stevensi-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, psühhoositaolisest käitumisest ja katatoniast.

#### *Närvisüsteemi sümptomid*

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines kõrvaltoimetest sageli pearinglust, 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 keskmiselt 3 tundi. Närvisüsteemi sümptomid võivad ilmneda 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 soovitatakse 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.

Turuletulekujärgselt on teatatud efavirensi suurte kontsentratsioonidega seotud ataksiast ja entsefalopaatiast, mis ilmnesis kuid kuni aastaid pärast efavirensiga ravi alustamist (vt lõik 4.4).

#### *Maksapuudulikkus*

Üksikuid müügiloa saamise järgseid teateid maksapuudulikkusest, kaasa arvatud juhud ilma eelneva maksahaiguse või muude teadaolevate riskifaktoriteta patsientidel, iseloomustas fulminantne kulgu, 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. 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*

Teatud 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 haigest ja 1,5...2%-l kontrollrühmas olnud haigest (pärast pikaajalist ravi 7%-l efavirensiga ravitud patsientidest ja 3%-l kontrollrühma patsientidest). Efavirensi saavatel haigestel 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 glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Üldiselt olid lastel avaldunud kõrvaltoimed täiskasvanute omadele sarnased. Lastel teatati sagedamini lööbest (kliinilises uuringus said 57 last efavirensi 48-nädalase perioodi jooksul, lööbest teatati 46%), mis oli sagedamini tõsisem kui täiskasvanutel (raskest lööbest teatati 5,3% lastest). Mõelda võib sobivate antihistamiinide kasutamisele profülaktiliselt enne efavirensiga ravi alustamist. Kuigi närvisüsteemist põhjustatud sümptomeid on lastel raskem teatada, tunduvad nad ilmnevat lastel harvemini ja olid üldiselt kerged. 57 lapsega uuringus, 3,5% patsientidest tundsid närvisüsteemist tulenevaid mõõduka intensiivsusega sümptomeid, põhiliselt pearinglust. Ühelgi lapsel ei ilmnenud raskeid sümptomeid ega pidanud katkestama ravi närvisüsteemist põhjustatud sümptomite pärast. 3- kuni 8-aastastel lastel üheksateistkümnest kuuel (32%) tekkis kõhulahtisus, kui nad kasutasid efavirensi suukaudset lahust kombinatsioonis nelfinaviiriga (20...30 mg/kg kolm korda päevas) ja ühe või rohkema NRTI-ga.

### 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 hulgas 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  või  $\delta$ ).

#### Südame elektrofüsioloogia

Efavirensi toimet korrigeeritud QT-intervallile hinnati 58 CYP2B6 polümorfismiga rikastatud tervel isikul avatud, positiivses ja platseebokontrolliga, fikseeritud ühe järgnevusega 3-perioodilises, 3 ravitsükliga QT risturingus. Pärast 14 päeva jooksul 600 mg ööpäevas manustamist oli efavirensi keskmine  $C_{max}$  CYP2B6 \*6/\*6 genotüübiga isikutel 2,25-kordne võrreldes CYP2B6 \*1/\*1 genotüübiga isikute  $C_{max}$ -ga. Efavirensi kontsentratsiooni ja kontrollitud QT-intervalli pikendamise vahel täheldati positiivset korrelatsiooni. Tulenevalt kontsentratsiooni ja korrigeeritud QT-intervalli vahel olevast seosest on keskmine korrigeeritud QT-intervalli pikendamine ja selle ülemise piiri 90% usaldusvahemik pärast 14 päeva jooksul 600 mg ööpäevas manustamist CYP2B6\*6/\*6 genotüübiga isikutel 8,7 ms ja 11,3 ms (vt lõik 4.5).

#### 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 virooloogiliselt 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 ravimpreparaatidest.

### Ristresistentsus

Efavirensi, nevirapiini ja delavirdiini ristresistentsuse uuringud rakukultuuridel näitasid, et K103N asendused põhjustavad tundlikkuse vähenemist kõigi kolme NNRTI suhtes. Kolmest 2 delavirdiiniresistentset 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 toimetu (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/mm<sup>3</sup> 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+ zidovudiini+ 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/mm<sup>3</sup> 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 3. Ravile alluvuse analüüsid (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 3. Kliinilise uuringu 006 tulemused**

		Ravile alluvus (NC=F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA		Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest, rakku/mm <sup>3</sup> ( $\bar{\sigma}$ <sup>c</sup> )
		<400 koopia/ml (95% CI <sup>b</sup> )	<50 koopia/ml (95% CI <sup>b</sup> )	
Ravirežiim <sup>d</sup>	n	48 nädalat	48 nädalat	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)

<sup>a</sup> NC=F, uuringu katkestaja=ravile mitteallunud.

<sup>b</sup> CI (*confidence interval*), usaldusvahemik.

<sup>c</sup>  $\bar{\sigma}$ , keskmise standardviga.

<sup>d</sup> 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 koopia/ml, HIV-RNA näit oli <50 koopia/ml ja CD4-rakkude hulga algväärtuse keskmise muutuse tingimustes.

Tulemused ravi tõhususe kohta kliinilistes uuringutes ACTG 364 ja 020 on esitatud tabelis 4. 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 parim neil haigetel, kes viidi üle ravile teise NRTI-ga.

**Tabel 4. Kliiniliste uuringute ACTG 364 ja 020 tulemused**

		Ravile alluvus (NC=F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA				Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest rakku/mm <sup>3</sup> ja ( $\bar{\sigma}$ <sup>d</sup> )	
Uuringu number/ Ravirežiim <sup>b</sup>	n	%	(95% CI <sup>c</sup> )	%	(95% CI)		
Uuring ACTG 364 48 nädalat		<500 koopia/ml		<50 koopia/ml			
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 24 nädalat		<400 koopia/ml		<50 koopia/ml			
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)

<sup>a</sup> NC=F, uuringu katkestaja=ravile mitteallunud.

<sup>b</sup> EFV, efavirens; ZDV, zidovudiin; 3TC, lamivudiin; IDV, indinaviir; NRTI, nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor; NFV, nelfinaviir.

<sup>c</sup> CI (*confidence interval*), usaldusvahemik ravile allunud patsientide hulga kohta.

<sup>d</sup>  $\bar{\sigma}$ , keskmise standardviga.

–, ei ole uuritud.

*Lapsed:* ACTG 382 on käimasolev kontrollgrupita uuring 57 NRTI-ga ravitud lapspatsiendil (3...16-aastased). Selles hinnatakse efavirensi farmakokineetikat, viirusevastast aktiivsust ja ohutust kombinatsioonis nelfinaviiri (20...30 mg/kg manustatuna 3 korda päevas) ja ühe või enama NRTI-ga.

Efavirensi algannus oli 600 mg-le täiskasvanu annusele vastav ekvivalent, mis arvutati lapse kehakaalu järgi. 48. nädalal oli ravile alluvus HIV-RNA väärtustega <400 koopia/ml patsientide hulgas NC=F analüüsil baseerudes 60% (95% CI 47; 72) ning HIV-RNA väärtustega <50 koopia/ml patsientidel 53% (CI 40; 66). Keskmise CD4-rakkude arv tõusis  $63 \pm 34,5$  rakku/mm<sup>3</sup> võrra ravi algväärtusest. Ravivastuse kestus oli sarnane täiskasvanud patsientidele.

## 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 efavirensi kord päevas, oli püsikontsentratsiooni korral  $C_{max}$   $12,9 \pm 3,7$  µM (29%) [keskmine ± SD (CV)],  $C_{min}$   $5,6 \pm 3,2$  µM (57%) ja AUC  $184 \pm 73$  µMh (40%).

### Toidu toime

Tervetele vabatahtlikele 240 mg suukaudse lahuse ühekordsel manustamisel suurenesid kõrge rasvasisaldusega toidu tarbimise järgselt AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 30% ja 43% võrreldes manustamisega tühjale kõhule.

### Jaotumine

Efavirens seondub suures ulatuses plasmavalkudega (99,5...99,75%), peamiselt albumiiniga. HIV-1 infektsiooniga haigetel (n = 9), 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 suureneda 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 2).

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 patsiendid

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

17 lapsespatsiendil, kes said uuringute jaoks mõeldud suukaudset lahust, mis on sarnane müügil oleva formulatsiooniga, mille annus arvutati välja vastavalt kehakaalule, et see oleks ekvivalentne täiskasvanute 600 mg kõvakapsli annusele, olid püsiseisundi  $C_{max}$  11,8  $\mu$ M,  $C_{min}$  5,2  $\mu$ M ja AUC 188  $\mu$ M·h. Neist kuuel lapsel vanuses 3...5 aastat, kes olid kinni pidanud raviskeemist, oli keskmine AUC 147  $\mu$ M·h, mis oli oodatust 23% madalam. Seetõttu on tabelis 1 toodud väiksemate laste efavirensi suukaudse lahuse soovitatavad annused kõrgemad.

## **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 võrdväärsed inimestel saavutatuga, leiti 3 lootel/vastsündinul 20-st väärearenguid. 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  $\geq 1$  aasta jooksul efavirensi annuseid, millega saavutati u 2 korda suuremaid keskmisi AUC väärtusi kui inimestele manustatud soovitatava annuse 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 kartsinogeensususe riski inimestel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Bensoehape (E210)

Maasika/piparmündi maitseaine [sisaldab bensüülalkoholi (E1519) ja propüleenglükooli (E1520)]

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 1 kuu.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Lastekindla polüpropüleenkorgiga kõrgtihedast polüetüleenist pudel, mis sisaldab 180 ml suukaudset lahust. Karbis on kaasas suusüstal koos pudelikaela sisse lükatava adapteriga.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/005

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.05.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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



## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

STOCRIN 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
STOCRIN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
STOCRIN 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

STOCRIN 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 249,6 mg laktoosi (monohüdraadina).

STOCRIN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg efavirensi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

STOCRIN 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg efavirensi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 83,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

STOCRIN 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Tumekollast värvi, kapslikujulised, tableti ühele küljele on pressitud „225“.

STOCRIN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Kollast värvi, ümmargused, tableti ühele küljele on pressitud „113“.

STOCRIN 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Kollast värvi, ümmargused, tableti ühele küljele on pressitud „223“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

STOCRINI ei ole piisavalt uuritud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (CD4-rakkude hulk on  $<50$  raku/mm<sup>3</sup> 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 STOCRINI 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 peab 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*

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

### *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).

### *Lapsed ja noorukid (vanuses 3 kuni 17 aastat)*

Efavirensi soovitatav annus kombinatsioonis PI ja/või NRTI-dega patsientidele vanuses 3 kuni 17 aastat on kirjeldatud tabelis 1. Efavirensi tablette tohib manustada ainult lastele, kes suudavad tablette korralikult neelata.

### **Tabel 1**

#### **Annus lastel manustatuna üks kord ööpäevas\***

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Efavirensi annus (mg)</b>
13 kuni < 15	200
15 kuni < 20	250
20 kuni < 25	300
25 kuni < 32,5	350
32,5 kuni < 40	400
≥ 40	600

\* Saadaval on efavirensi 50 mg, 200 mg ja 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

### 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).

### *Lapsed*

Efavirensi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta või kehakaaluga alla 13 kg ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

STOCRINI soovitatakse võtta, kui kõht on tühi. Pärast STOCRINI manustamist koos toiduga 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).

Manustamine samaaegselt terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüül-ergonoviin), 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).

Patsiendid, kellel on:

- perekondlikus anamneesis kas äkksurm või kaasasündinud QTc-intervalli pikenedamine elektrokardiogrammil või mis tahes muu kliiniline seisund, mis teadaolevalt pikendab QTc-intervalli;
- anamneesis sümptomitega südamearütmiaid või kliiniliselt oluline bradükardia või südame paispuudulikkus koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemisega;
- elektrolüütide tasakaalu rasked häired, nt hüpokaleemia või hüpomagneemia.

Patsiendid, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (proarütmikumid).

Selliste ravimite hulka kuuluvad:

- IA ja III klassi antiarütmikumid;
- neuroleptikumid, antidepressandid;
- teatud antibiootikumid, sh mõned järgmistesse klassidesse kuuluvad toimeained: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained;
- teatud mittesedatiivsed antihistamiinid (terfenadiin, astemisool);
- tsisapriid;
- flekainiid;
- teatud malaariavastased ained;
- metadoon.

Samaaegne manustamine elbasviir/grasopreviiriga, sest oodata on elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist (vt lõik 4.5). See toime tuleneb CYP3A4 või P-gp indutseerimisest efavirensi poolt, mis eeldatavasti põhjustab elbasviir/grasopreviiri viroloogilise ravivastuse kadumise.

### **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 monoterapia 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 tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitahvliga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks (näiteks koos rifampitsiiniga).

Gletsapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine efavirensiga võib oluliselt vähendada gletsapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioone, põhjustades nende ravitoime vähenemist. Gletsapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega 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 juhisteid.

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 monoteeraapiat 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 Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli 0,1%. Efavirensi manustamine tuleb lõpetada raskekujulise lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskestade haavatus 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 Stevensi-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, psühhositaolisest käitumisest ja katatoniast. Patsientidele tuleks anda nõu, et nad võtaksid ühendust arstiga, kui neil tekivad raske depressiooni, psühhosiooni 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 kõrvaltoimeid nagu pearinglus, unetus, unisus, keskendumishäired ning ebanormaalsed unenäod, kuid mitte ainult (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.

Hilise algusega neurotoksilisus, kaasa arvatud ataksia ja entsefalopaatia (teadvustaseme alanemine, segasus, psühhomotoorne aeglustumine, psühhhoos, deliirium) võib ilmned kuni aastaid pärast efavirensiga ravi alustamist. Mõnel juhul on hilise algusega neurotoksilisus esinenud patsientidel, kellel olid CYP2B6 geneetilised polümorfismid, mille puhul vaatamata STOCRINI standardsele annustamisele olid efavirensi kontsentratsioonid suurenenud. Patsientide puhul, kellel tekivad tõsise neuroloogilise kõrvaltoime nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata, kas need kõrvaltoimed võivad olla seotud efavirensi kasutamisega ning kas on õigustatud lõpetada STOCRINI kasutamine.

### Krambid

Efavirensi saavatel patsientidel 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.

### QTc-intervalli pikenemine

Efavirensi kasutamisel on täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mille puhul esineb teadaolev risk *Torsade de Pointes*'i tekkeks või manustamise korral *Torsade de Pointes*'i kõrge riskiga patsientidele tuleb kaaluda efavirensi asemel teiste ravimite kasutamist.

### Toidu mõju

Efavirensi manustamisel koos toiduga võib suurened efavirensi mõju (vt lõik 5.2), mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.8). Efavirensi 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 ilmned 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 immuunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

## 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 eakate patsientide arv olnud piisav selleks, et hinnata ravivastuse erinevusi võrreldes nooremate patsientidega.

### *Lapsed*

Efavirensi ei ole uuritud alla 3-aastastel ja vähem kui 13 kg kaaluvatel lastel. Seetõttu ei tohi efavirensi anda alla 3-aastastele lastele.

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.

### Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Nimetatud haiguste esinemisel võib kasutada efavirensi suukaudset lahust, mis on laktoosivaba koostisega.

### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **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 vahemikuga 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 suureneda 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 liht-naistepuna) võivad põhjustada efavirensi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Kasutamine koos liht-naistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

### *QT-intervalli pikendavad ravimid*

Efavirensi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud järgmiste ravimitega (mis võivad põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja *Torsade de Pointes*'i): IA ja III klassi antiarütmikumid, neuroleptikumid ja antidepressandid, teatud antibiootikumid, sh mõned toimeained järgmistest ravimiklassidest: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained, teatud mittesedatiivsed antihistamiinid (terfenadiin, astemisool), tsisapriid, flekainiid, teatud malaariavastased ained ja metadoon (vt lõik 4.3).

### 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).

Efavirensi ei tohi manustada koos elbasviir/grasopreviiriga, sest oodata on elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist tulenevalt ravimi metabolismis osalevate ensüümide ja/või transportvalkude indutseerimisest, mis eeldatavasti põhjustab elbasviir/grasopreviiri viroloogilise ravivastuse kadumise (vt lõik 4.5).

## 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 kandjavalgude 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 2 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 2: Koostoimed efavirensi ja teiste ravimite vahel täiskasvanutel**

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
<b>HIV-vastased ained</b>		
<b>Proteaasi inhibiitorid (PI)</b>		
Atasanaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg üks kord päevas/100 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasanaviir (pärast lõunat): AUC: ↔* (↓ 9...↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8...↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31...↓ 51)	Efavirensi manustamine koos atasanaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kui on vajalik atasanaviiri manustamine koos NNRTI-ga, tuleb nii atasanaviiri kui ritonaviiri annust suurendada vastavalt 400 mg ja 200 mg-ni, kasutamist kombinatsioonis efavirensiga võib kaaluda hoolika kliinilise jälgimise tingimustes.
Atasanaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg üks kord päevas/200 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasanaviir (pärast lõunat): AUC: ↔*/** (↓ 10...↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16...↑ 49) (CYP3A4 indutseerimine). * Võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord päevas manustamisega õhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C <sub>min</sub> vähenemine võib ebasoodsalt mõjutada atasanaviiri efektiivsust. ** varasema võrdluse põhjal	



Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<p>Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg kaks korda päevas*/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)</p> <p>*väiksem soovitatud annustest; sarnaseid tulemusi eeldatakse soovitatud annustest.</p>	<p>Darunaviir: AUC: ↓ 13% C<sub>min</sub>: ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 21% C<sub>min</sub>: ↑ 17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (CYP3A4 inhibeerimine)</p>	<p>Efavirensi manustamine kombinatsioonis 800 mg darunaviiri ja 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas võib anda darunaviiril suboptimaalse C<sub>min</sub>. Kui efavirensi on vaja kasutada kombinatsioonis 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.</p>
<p>Fosamprenaviir/ritonaviir/ efavirens (700 mg kaks korda päevas/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)</p>	<p>Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.</p>	<p>Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.</p>
<p>Fosamprenaviir/nelfinaviir/ efavirens</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud</p>	<p>Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta.</p>
<p>Fosamprenaviir/sakvinaaviir/ efavirens</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud</p>	<p>Ei ole soovitatav, sest mõlema proteaasi inhibiitori ekspositsioon võib oluliselt väheneda.</p>
<p>Indinaviir/efavirens (800 mg iga 8 tunni järel/200 mg üks kord päevas)</p>	<p>Indinaviir: AUC: ↓ 31% (↓ 8...↓ 47) C<sub>min</sub>: ↓ 40% Indinaviiri ekspositsiooni sarnast vähenemist täheldati 1000 mg indinaviiri manustamisel iga 8 tunni järel koos 600 mg efavirensiga ööpäevas (CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.</p>	<p>Kuigi indinaviiri kontsentratsiooni languse kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud, tuleb täheldatud farmakokineetilise koostoime võimalusega arvestada raviskeemi valimisel, mis sisaldab nii efavirensi kui indinaviiri.</p> <p>Efavirensi manustamisel koos indinaviiri või indinaviiri/ritonaviiriga ei ole vaja annust muuta.</p> <p>Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.</p>

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Indinaviir/ritonaviir/efavirens (800 mg kaks korda päevas/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Indinaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 16...↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6...↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40...↓ 59) <sup>b</sup> Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad Indinaviiri C <sub>min</sub> geomeetriline keskmine (0,33 mg/l) manustamisel koos ritonaviiri ja efavirensiga oli suurem kui keskmine tagasivaateline C <sub>min</sub> (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.	
Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens  Lopinaviir/ritonaviiri 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 ekspositsiooni märkimisväärne vähenemine.  Lopinaviiri kontsentratsioon: ↓ 30...40%  Lopinaviiri kontsentratsioon: sarnane lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda päevas manustamisega ilma efavirensita.	Efavirensiga samaaegsel manustamisel tuleks kaaluda lopinaviiri/ritonaviiri pehmekapslite või suukaudse lahuse annuste suurendamist 33% 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 <sub>max</sub> : ↑ 21% (↑ 10...↑ 33) Kombinatsioon oli üldiselt hästi talutav.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Ritonaviir/efavirens (500 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Ritonaviir: Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33) Õhtune AUC: ↔ Hommikune C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12...↑ 38) Õhtune C <sub>max</sub> : ↔ Hommikune C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9...↑ 86) <sup>b</sup> Õhtune C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3...↑ 50) <sup>b</sup> Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10...↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7...↑ 46) <sup>b</sup> (CYP-vahendatud oksüdatiivse 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 löiku ritonaviiri kohta ülalpool. Efavirensi kasutamine koos sakvinaaviiri kui ainsa proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.
<b>CCR5 antagonistid</b>		
Maravirok/efavirens (100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38...↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37...↓ 62) Efavirensi kontsentratsiooni ei ole mõõdetud, efekti ei ole oodata.	Vaata maravirokki sisaldava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.
<b>Integraasi ahela ülekande inhibiitorid</b>		
Raltegraviir/efavirens (400 mg üksikannus/-)	Raltegraviir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.
<b>Nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d) ja mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</b>		
NRTI-d/efavirens	Spetsiifilisi koostoimeuringuid ei ole läbi viidud efavirensi ja muude NRTI-dega kui lamivudiin, zidovudiin ja tenofoviirdisoproksiil. 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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
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.
<b>C-hepatiidi viirusvastased ained</b>		
Botsepreviir/efavirens (800 mg 3 korda ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)	Botsepreviir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirens: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 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 vähenesid 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 <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3...↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14...↓ 34)% Efavirens: AUC: ↓ 18% (↓ 10...↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15...↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1...↓ 19)% (CYP3A indutseerimine efavirensi poolt)	Efavirensi ja telapreviiri koosmanustamisel tuleb telapreviiri kasutada 1125 mg iga 8 tunni järel.
Simepreviir/efavirens (150 mg üks kord ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)	Simepreviir: AUC: ↓ 71% (↓ 67...↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46...↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88...↓ 92) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ 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.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Elbasviir/grasopreviir	<p>Elbasviir: AUC: ↓54% C<sub>max</sub>: ↓45%</p> <p>Grasopreviir: AUC: ↓83% C<sub>max</sub>: ↓87%</p>	STOCRINI manustamine koos elbasviir/grasopreviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest see võib viia elbasviir/grasopreviiri viroloogilise ravivastuse kadumiseni. See tuleneb elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest, mille põhjuseks on CYP3A4 või P-gp indutseerimine (lisateavet vt elbasviir/grasopreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest).
Sofosbuviir/velpatasviir sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir	<p>Sofosbuviir: C<sub>max</sub> ↑38%</p> <p>Velpatasviir AUC ↓53% C<sub>max</sub> ↓47% C<sub>min</sub> ↓57%</p> <p>Oodatav: ↓ Voksilapreviir</p>	On tõestatud, et efavirens/emtritsitaabin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine sofosbuviir/velpatasviiriga vähendab oluliselt velpatasviiri plasmakontsentratsioone tulenevalt CYP3A indutseerimisest efavirensi poolt, mis võib põhjustada velpatasviiri ravitoime kadumise. Ehkki seda ei ole uuritud, võib eeldada voksilapreviiri ekspositsiooni samasugust vähenemist. STOCRINI samaaegne manustamine sofosbuviir/velpatasviiri või sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviiriga ei ole soovitatav (lisateavet vt sofosbuviir/velpatasviiri ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest).
Gletsapreviir/pibrentasviir	↓gletsapreviir ↓pibrentasviir	Gletsapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine efavirensiga võib põhjustada gletsapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide olulist vähenemist, põhjustades ravitoime vähenemist. Gletsapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav. Lisainfo saamiseks lugege teavet gletsapreviiri/pibrentasviiri määramise kohta.
<b>Antibiootikumid</b>		
Asitromütsiin/efavirens (600 mg üksikannus/400 mg üks kord päevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Klaritromütsiin/efavirens (500 mg iga 12 tunni järel/400 mg üks kord päevas)	Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15...↓ 35) Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit: AUC: ↑ 34% (↑ 18...↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32...↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 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.
<b>Mükobakterivastased ravimid</b>		
Rifabutiin/efavirens (300 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Rifabutiin: AUC: ↓ 38% (↓ 28...↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31...↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 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 <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11...↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) (CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)	Koos rifampitsiiniga manustamisel 50 kg või rohkem kaaluvatele patsientidele võib efavirensi ööpäevase annuse suurendamine 800 mg-ni anda samasuguse ekspositsiooni nagu 600 mg ööpäevane annus, kui see manustatakse ilma rifampitsiinita. Annuse suurendamise kliinilist mõju ei ole piisavalt hinnatud. Annuse korrigeerimisel tuleb arvesse võtta individuaalset taluvust ja virooloogilist ravivastust (vt lõik 5.2). Rifampitsiini (sh 600 mg) annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>Seentevastased ravimid</b>		
Itrakonasool/efavirens (200 mg iga 12 tunni järel/600 mg üks kord päevas)	Itrakonasool: AUC: ↓ 39% (↓ 21...↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20...↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27...↓ 58) (itrakonasooli kontsentratsiooni langus: CYP3A4 indutseerimine) Hüdroksüitrakonasool: AUC: ↓ 37% (↓ 14...↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12...↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18...↓ 60) Efavirens: Puuduvad kliiniliselt olulised farmakokineetilised muutused.	Kuna itrakonasooli annustamissoovitusi ei saa anda, tuleb kaaluda alternatiivse seentevastase ravimi kasutamist.
Posakonasool/efavirens --/400 mg üks kord päevas	Posakonasool: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G indutseerimine)	Posakonasooli ja efavirensi samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riski.
Vorikonasool/efavirens (200 mg kaks korda päevas/400 mg üks kord päevas)  Vorikonasool/efavirens (400 mg kaks korda päevas/300 mg üks kord päevas)	Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirens: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Vorikonasool: AUC: ↓ 7% (↓ 23...↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1...↑ 53) * Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6...↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** *võrreldes ainult 200 mg manustamisega kaks korda päevas ** võrreldes ainult 600 mg manustamisega üks kord päevas (oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)	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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Ketokonasool ja teised imidasooli tüüpi seentevastased ravimid	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.
<b>Malaariavastased ained</b>		
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 <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihüdroartemisiniin: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Kuna artemeetri, dihydroartemisiniini või lumefantriini vähenenud kontsentratsioon võib põhjustada malaariavastase toime vähenemist, on soovitatav ettevaatus efavirensi koosmanustamisega artemeetri/lumefantriini tablettidega.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Atovakvoon ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg üksikannus/600 mg üks kord ööpäevas)	Atovakvoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62...↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20...↓ 61)  Proguaniil: AUC: ↓ 43% (↓ 7...↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakvooni ja proguaniili samaaegset manustamist efavirensiga tuleb vältida.
<b>MAO HAPPEST VÄHENDAVAD RAVIMID</b>		
Alumiiniumhüdroksiidi-magneesiumhüdroksiidi-simetikooni sisaldav antatsiid/efavirens (30 ml ühekordne annus/400 mg ühekordne annus) Famotidiin/efavirens (40 mg 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.
<b>ÄREVUSEVASTASED RAVIMID</b>		
Lorasepaam/efavirens (2 mg ühekordne annus/600 mg üks kord päevas)	Lorasepaam: AUC: ↑ 7% (↑ 1...↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2...↑ 32) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
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.
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin/efavirens (400 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Karbamasepiin: AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15...↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24...↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15...↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41...↓ 53) (karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine) Aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi püsikontsentratsiooni faasi AUC, C <sub>max</sub> ja C <sub>min</sub> ei muutunud. Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste koosmanustamist ei ole uuritud.	Ei saa anda soovitusi annustamise kohta. Kaaluda tuleb alternatiivset antikonvulsantravi. Aeg-ajalt tuleb määrata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni.
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikonvulsandid, mis on CYP450 isoensüümide substraadid	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensiga koosmanustamisel võib väheneda või suureneada 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.



Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
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 muutumatul kujul uriiniga ning ei ole tõenäoline, et nad konkureeriksid efavirensiga samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniteede pärast.	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<b>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRIid)</b>		
Sertraliin/efavirens (50 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Sertraliin: AUC: ↓ 39% (↓ 27...↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15...↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31...↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6...↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	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	Kummagi 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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>Norepinefriini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor</b>		
Bupropioon/efavirens [150 mg (prolongeeritult vabastatav) üksikannus /600 mg üks kord ööpäevas]	Bupropioon: AUC: ↓ 55% (↓ 48...↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21...↓ 47) Hüdroksübupropioon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 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.
<b>ANTIHIISTAMIINIKUMID</b>		
Tsetirisiin/efavirens (10 mg ühekordne annus/600 mg üks kord päevas)	Tsetirisiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18...↓ 30) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>KARDIOVASKULAARSED RAVIMID</b>		
<b>Kaltsiumikanali blokaatorid</b>		
Diltiaseem/efavirens (240 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Diltiaseem: AUC: ↓ 69% (↓ 55...↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50...↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44...↓ 75) Desatsetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 75% (↓ 59...↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57...↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44...↓ 75) N-monodesmetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7...↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5...↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 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).
<b>LIPIIDIDESISALDUST LANGETAVALD RAVIMID</b>		
<b>HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid</b>		
Atorvastatiin/efavirens (10 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Atorvastatiin: AUC: ↓ 43% (↓ 34...↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1...↓ 26) 2-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 35% (↓ 13...↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0...↓ 23) 4-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 4% (↓ 0...↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9...↓ 51) Aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 34% (↓ 21...↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2...↓ 26)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada atorvastatiini annuse korrigeerimine (vt atorvastatiini 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 <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59...↑ 12)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada pravastatiini annuse korrigeerimine (vt pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Simvastatiin/efavirens (40 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Simvastatiin: AUC: ↓ 69% (↓ 62...↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63...↓ 79) Simvastatiinhape: AUC: ↓ 58% (↓ 39...↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32...↓ 58) Aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 60% (↓ 52...↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55...↓ 78) (CYP3A4 indutseerimine) Efavirensi manustamisel koos atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei muutunud efavirensi AUC või C <sub>max</sub> väärtused.	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada 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.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Suukaudsed: Etüüülöstradiool+ norgestimaat/efavirens (0,035 mg+0,25 mg üks kord päevas /600 mg üks kord päevas)	Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14...↓ 25) Norelgestromiin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 64% (↓ 62...↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39...↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79...↓ 85) Levonorgestreel (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 83% (↓ 79...↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77...↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80...↓ 90) (metabolismi indutseerimine) Efavirens: kliiniliselt olulised koostoimed puuduvad. Nende toimete kliiniline tähtsus on teadmata.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Süstitavad: Depoo-medroksüprogesteroonatsetaat (DMPA)/efavirens (150 mg i.m. DMPA ühekordne annus)	3-kuulises ravimite koostoimeuuritus 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	Oodata võib etonogestreeli ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Müügiloo saamise järgselt on efavirensiga ravitud patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud etonogestreeliga kontratseptiooni ebaõnnestumist.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega <sup>a</sup> (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
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).
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/efavirens (stabiilne säilitusannus, 35-100 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Metadoon: AUC: ↓ 52% (↓ 33...↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25...↓ 59) (CYP3A4 indutseerimine) Uuringus HIV-infektsiooniga patsientidel, kes olid veenisest narkootikumide tarvitajad, viis efavirensi ja metadooni koosmanustamine metadooni plasmakontsentratsiooni vähenemiseni ning tekkisid opiaadi ärajätunähud. Viimaste leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%.	Tuleb vältida samaaegset manustamist efavirensiga, sest esineb risk QTc-intervalli pikenemiseks (vt lõik 4.3).
Buprenorfiin/naloksoon/ efavirens	Buprenorfiin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfiin: AUC: ↓ 71% Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Vaatamata buprenorfiini ekspositsiooni vähenemisele ei ilmnenud ühelgi patsiendil ärajätunähtusid. Koosmanustamisel ei pruugi olla vaja muuta buprenorfiini või efavirensi annust.

<sup>a</sup> 90% usaldusvahemikud, kui ei ole teisiti märgitud.

<sup>b</sup> 95% usaldusvahemikud.

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### 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

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 (vt lõik 5.3).

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

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 neuraalorü defekti ning teiste väärarengute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV negatiivsetel kontrollisikutel täheleanduga. Neuraalorü 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 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-dega, 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 Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem; psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid, kaasa arvatud rasket depressiooni, surma enesetapu läbi ja psühhositaolist käitumist ning krampe. Efavirensi

manustamisel koos toiduga võib suurenda 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 + zidovudiini+ lamivudiini (n=412, keskmine ravi kestus 180 nädalat), efavirensi + indinaviiri (n=415, keskmine ravikestus 102 nädalat) või indinaviiri+ zidovudiini+ lamivudiini (n=401, keskmine ravi kestus 76 nädalat). Pikaajalist efavirensi kasutamist selles kliinilises uuringus ei seostatud uute ohutusaste 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 müügiloo 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  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
aeg-ajalt	ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
sage	hüpertriglütserideemia*
aeg-ajalt	hüperkolesteroleemia*
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
sage	ebatavalised unenäod, ärevus, depressioon, unetus*
aeg-ajalt	emotsionaalne labiilsus, agressiivsus, segasusseisund, eufooria, hallutsinatsioonid, mania, paranoia, <i>psühhoos</i> <sup>‡</sup> , enesetapukatse, enesetapumõtted, katatonia*
harv	<i>luulumõtted</i> <sup>‡‡</sup> , <i>neuroos</i> <sup>‡‡</sup> , <i>sooritatud enesetapp</i> <sup>‡‡*</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
sage	<i>tserebellaarsed koordineerimis- ja tasakaaluhäired</i> <sup>‡</sup> , tähelepanu häired (3,6%), pearinglus (8,5%), peavalu (5,7%), unisus (2,0%)*
aeg-ajalt	agiteeritus, amneesia, ataksia, koordineerimise häired, krampid, ebatavalised mõtted, <i>treemor</i> <sup>‡</sup>
teadmata	<i>entsefalopaatia</i>
<b>Silma kahjustused</b>	
aeg-ajalt	ähmane nägemine
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
aeg-ajalt	<i>kohin kõrvus</i> <sup>‡</sup> , vertiigo

<b>Vaskulaarsed häired</b>	
aeg-ajalt	õhetus <sup>‡</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	
sage	kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
aeg-ajalt	pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
sage	aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*, alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*, gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine*
aeg-ajalt	äge hepatiit
harv	maksapuudulikkus <sup>‡‡‡</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
väga sage	lööve (11,6%)*
sage	sügelus
aeg-ajalt	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom*
harv	fotoallergiline dermatiit <sup>‡</sup>
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
aeg-ajalt	günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
sage	väsimus

\*, ‡, ‡‡ Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Teave turuletulekujärgse kontrolli käigus*

<sup>‡</sup> Need kõrvaltoimed tehti kindlaks turuletulekujärgse kontrolli käigus; kuid esinemissagedused määrati kindlaks 16 kliinilisest uuringust (n = 3969) saadud andmeid kasutades.

<sup>‡‡</sup> Need kõrvaltoimed tehti kindlaks turuletulekujärgse 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 patsientide 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 Stevensi-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, psühhoositaolisest käitumisest ja katatoniast.

#### *Närvisüsteemi sümptomid*

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines kõrvaltoimetest sageli peeringlust, unetust, unisust, keskendumisvõime alanemist ja ebanormaalset unenägusid (kuid mitte ainult). Mõõdukaid kuni raskeid närvisüsteemi sümptomeid esines 19%-l (raskeid 2,0%-l) patsientidest, võrrelduna kontrollgruppi 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 keskmiselt 3 tundi. Närvisüsteemi sümptomid võivad ilmneda 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 soovitatakse 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.

Turuletulekujärgselt on teatatud efavirensi suurte kontsentratsioonidega seotud ataksiast ja entsefalopaatiast, mis ilmnesis kuid kuni aastaid pärast efavirensiga ravi alustamist (vt lõik 4.4).

#### *Maksapuudulikkus*

Üksikuid müügiloa saamise järgseid teateid maksapuudulikkusest, kaasa arvatud juhud ilma eelneva maksahaiguse või muude teadaolevate riskifaktoriteta patsientidel, iseloomustas fulminantne kulgu, 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. 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*

Teatud 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 glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Üldiselt olid lastel avaldunud kõrvaltoimed täiskasvanute omadele sarnased. Lastel teatati sagedamini lööbest (kliinilises uuringus said 57 last efavirensi 48-nädalase perioodi jooksul, lööbest teatati 46%), mis oli sagedamini tõsisem kui täiskasvanutel (raskest lööbest teatati 5,3% lastest). Mõelda võib sobivate antihistamiinide kasutamisele profülaktiliselt enne efavirensiga ravi alustamist. Kuigi närvisüsteemist põhjustatud sümptomeid on lastel raskem teatada, tunduvad nad ilmnevat lastel harvemini ja olid üldiselt kerged. 57 lapsega uuringus, 3,5% patsientidest tundsid närvisüsteemist tulenevaid mõõduka intensiivsusega sümptomeid, põhiliselt pearinglust. Ühelgi lapsel ei ilmnenud raskeid sümptomeid ega pidanud katkestama ravi närvisüsteemist põhjustatud sümptomite pärast.

### Muud patsientide erigrupid

#### *Maksaensüümid hepatiit B või C kaasinfektsiooniga 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 seropositiivsed sõeluuringus B-hepatiidile (pinnaantigeen positiivne) ja/või C-hepatiidile (C-hepatiidi antikeha positiivne). Uuringus 006 osalenud kaasinfektsiooniga patsientide hulgas 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. Kaasinfektsiooniga patsientide seas katkestasid maksa häirete tõttu uuringu 3% efavirensiga ravitud ja 2% kontrollrühma patsientidest (vt lõik 4.4).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  või  $\delta$ ).

#### Südame elektrofüsioloogia

Efavirensi toimet korrigeeritud QT-intervallile hinnati 58 CYP2B6 polümorfismiga rikastatud tervel isikul avatud, positiivses ja platseebokontrolliga, fikseeritud ühe järgnevusega 3-perioodilises, 3 ravitsükliga QT risturingus. Pärast 14 päeva jooksul 600 mg ööpäevas manustamist oli efavirensi keskmine  $C_{max}$  CYP2B6 \*6/\*6 genotüübiga isikutel 2,25-kordne võrreldes CYP2B6 \*1/\*1 genotüübiga isikute  $C_{max}$ -ga. Efavirensi kontsentratsiooni ja kontrollitud QT-intervalli pikendamise vahel täheldati positiivset korrelatsiooni. Tulenevalt kontsentratsiooni ja korrigeeritud QT-intervalli vahel olevast seosest on keskmine korrigeeritud QT-intervalli pikendamine ja selle ülemise piiri 90% usaldusvahemik pärast 14 päeva jooksul 600 mg ööpäevas manustamist CYP2B6\*6/\*6 genotüübiga isikutel 8,7 ms ja 11,3 ms (vt lõik 4.5).

#### 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 virooloogiliselt 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 ravimpreparaatidest.

### Ristresistentsus

Efavirensi, nevirapiini ja delavirdiini ristresistentsuse uuringud rakukultuuridel näitasid, et K103N asendused põhjustavad tundlikkuse vähenemist kõigi kolme NNRTI suhtes. Kolmest 2 delavirdiiniresistentset 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 toimeteta (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/mm<sup>3</sup> või neil, kes on varem saanud PI-id või NNRTI-id. Kontrollitud uuringutest saadud kliiniline kogemus didanosiini 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+ zidovudiini+ 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/mm<sup>3</sup> 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 3. Ravile alluvuse analüüsid (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 3. Kliinilise uuringu 006 tulemused**

		Ravile alluvus (NC=F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA		Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest, rakku/mm <sup>3</sup> ( $\bar{\sigma}$ <sup>c</sup> )
		<400 koopia/ml (95% CI <sup>b</sup> )	<50 koopia/ml (95% CI <sup>b</sup> )	
Ravirežiim <sup>d</sup>	n	48 nädalat	48 nädalat	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)

<sup>a</sup> NC=F, uuringu katkestaja=ravile mitteallunud.

<sup>b</sup> CI (*confidence interval*), usaldusvahemik.

<sup>c</sup>  $\bar{\sigma}$ , keskmise standardviga.

<sup>d</sup> 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 koopia/ml, HIV-RNA näit oli <50 koopia/ml ja CD4-rakkude hulga algväärtuse keskmise muutuse tingimustes.

Tulemused ravi tõhususe kohta kliinilistes uuringutes ACTG 364 ja 020 on esitatud tabelis 4. 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 parim neil haigetel, kes viidi üle ravile teise NRTI-ga.

**Tabel 4. Kliiniliste uuringute ACTG 364 ja 020 tulemused**

		Ravile alluvus (NC=F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA				Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest rakku/mm <sup>3</sup> ( $\bar{\sigma}$ <sup>d</sup> )	
Uuringu number/ Ravirežiim <sup>b</sup>	n	%	(95% CI <sup>c</sup> )	%	(95% CI)		
Uuring ACTG 364 48 nädalat		<500 koopia/ml		<50 koopia/ml			
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 24 nädalat		<400 koopia/ml		<50 koopia/ml			
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)

<sup>a</sup> NC=F, uuringu katkestaja=ravile mitteallunud.

<sup>b</sup> EFV, efavirens; ZDV, zidovudiin; 3TC, lamivudiin; IDV, indinaviir; NRTI, nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor; NFV, nelfinaviir.

<sup>c</sup> CI (*confidence interval*), usaldusvahemik ravile allunud patsientide hulga kohta.

<sup>d</sup>  $\bar{\sigma}$ , keskmise standardviga.

–, ei ole uuritud.

*Lapsed:* ACTG 382 on käimasolev kontrollgrupita uuring 57 NRTI-ga ravitud lapspatsiendil (3...16-aastased). Selles hinnatakse efavirensi farmakokineetikat, viirusevastast aktiivsust ja ohutust kombinatsioonis nelfinaviiri (20...30 mg/kg manustatuna 3 korda päevas) ja ühe või enama NRTI-ga.

Efavirensi algannus oli 600 mg-le täiskasvanu annusele vastav ekvivalent, mis arvutati lapse kehakaalu järgi. 48. nädalal oli ravile alluvus HIV-RNA väärtustega <400 koopia/ml patsientide hulgas NC=F analüüsil baseerudes 60% (95% CI 47; 72) ning HIV-RNA väärtustega <50 koopia/ml patsientidel 53% (CI 40; 66). Keskmise CD4-rakkude arv tõusis  $63 \pm 34,5$  rakku/mm<sup>3</sup> võrra ravi algväärtusest. Ravivastuse kestus oli sarnane täiskasvanud patsientidele.

## 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> ja AUC 200 mg, 400 mg ja 600 mg annuse juures lineaarne. 35 patsiendil, kes said 600 mg efavirensi kord päevas, oli püsikontsentratsiooni korral C<sub>max</sub>  $12,9 \pm 3,7$  µM (29%) [keskmine ± SD (CV)], C<sub>min</sub>  $5,6 \pm 3,2$  µM (57%) ja AUC  $184 \pm 73$  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<sub>max</sub> 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 (n = 9), 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 suureneda 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 2).

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 patsiendid

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 arvatati välja kehakaalule vastavalt). Püsiseisundi  $C_{max}$  oli 14,1  $\mu\text{M}$ ,  $C_{min}$  oli 5,6  $\mu\text{M}$  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 võrdväärsed inimestel saavutatuga, leiti 3 lootel/vastsündinul 20-st väärearenguid. 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  $\geq 1$  aasta jooksul efavirensi annuseid, millega saavutati u 2 korda suuremaid keskmisi AUC väärtusi kui inimestele manustatud soovitatava annuse 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**

#### STOCRIN 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu: kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, hüdroksüpropüülselluloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 400, kollane raudoksiid (E172), karnaubavaha

#### STOCRIN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu: kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, hüdroksüpropüülselluloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat

Õhuke polümeerkate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 400, kollane raudoksiid (E172), karnaubavaha

#### STOCRIN 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu: kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, hüdroksüpropüülselluloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat

Õhuke polümeerkate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 400, kollane raudoksiid (E172), karnaubavaha

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Pudelitel: 3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### STOCRIN 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lastekindla polüpropüleenkorgiga kõrgtihedast polüetüleenist pudelid. Igas karbis on 1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

#### STOCRIN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lastekindla polüpropüleenkorgiga kõrgtihedast polüetüleenist pudelid. Igas karbis on 1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

#### STOCRIN 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lastekindla polüpropüleenkorgiga kõrgtihedast polüetüleenist pudelid. Igas karbis on 1 pudel 90 õhukese polümeerikattega tabletiga.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/008  
EU/1/99/111/010  
EU/1/99/111/011

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.05.1999  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi 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(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Merck Sharp & Dohma B.V.  
Waarderweg 39  
PO Box 581  
2003 PC Haarlem  
Holland

**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**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

STOCRIN 30 mg/ml suukaudne lahus  
efavirens

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 30 mg efavirensi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab bensoehapet (E210) ja bensüülalkoholi (E1519).  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 ml suukaudset lahust.  
Suusüstal koos pudelikaela sisse lükatava adapteriga.

### 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. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:  
Suukaudne lahus tuleb ära kasutada kuu aja jooksul pärast pudeli esmakordset avamist.

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

STOCRIN 30 mg/ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****TEKST PUDELI SILDIL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

STOCRIN 30 mg/ml suukaudne lahus  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 ml sisaldab 30 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab bensoehapet (E210) ja bensüülalkoholi (E1519).  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

180 ml suukaudset lahust.  
Suusüstal koos pudelikaela sisse lükatava adapteriga.

**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:  
Suukaudne lahus tuleb ära kasutada kuu aja jooksul pärast pudeli esmakordset avamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MSD

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

STOCRIN 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 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. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/008

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

STOCRIN 600 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST PUDELI SILDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

STOCRIN 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 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. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MSD

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/008

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

STOCRIN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 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. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/010

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

STOCRIN 50 mg tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST PUDELI SILDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

STOCRIN 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 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. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MSD

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/010

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

STOCRIN 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

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. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/011

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

STOCRIN 200 mg tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST PUDELI SILDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

STOCRIN 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

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. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MSD

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/111/011

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Stocrin 30 mg/ml suukaudne lahus 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 Stocrin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Stocrini võtmist
3. Kuidas Stocrini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Stocrini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Stocrin ja milleks seda kasutatakse

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

Arst määras teile Stocrini, kuna teil on HIV-nakkus. Stocrin 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 Stocrini võtmist

##### Stocrini ei tohi võtta

- **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 teil on südamehaigus, näiteks südamerütmi või südame löögisageduse muutused, aeglane südame löögisagedus või raske südamehaigus.**
- kui keegi teie perekonnast (vanemad, vanavanemad, vennad või õed) on surnud äkksurma südameprobleemi tõttu või on sündinud südameprobleemidega.
- kui teie arst on teile öelnud, et teil on veres liiga kõrge või madal elektrolüütide (näiteks kaaliumi või magneesiumi) tase.
- **kui te praegu võtate mõnda järgmistest ravimitest (vt ka „Muud ravimid ja Stocrin“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepriidil** (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, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral);
- **flekaniid, metoprolol** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid;**
- **teatud malaariavastased ravimid;**
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks);
- **elbasviir/grasopreviir.**

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Stocrini võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Stocrini peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi Stocriniga, 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 anda**, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Tähtis on rakendada ettevaatusabinõusid vältimaks viiruse levikut seksuaalkontakti või vere kaudu. 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.
- Stocrin-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 Stocrini toimel muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
  - **kui teil on varem esinenud maksahaigust, 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 vereanalüüse, et kontrollida teie maksatalitlust või viia teid üle mõnele teisele ravimile. **Kui teil on raske maksahaigus, ei tohi te Stocrini võtta** (vt lõik 2 *Stocrini ei tohi võtta*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**

- **Pärast Stocrin-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.
  - **segasuse, aeglase mõtlemise ja aeglaste kehaliigutuste nähud ning pettekujutlused (vääruskumused) või hallutsinatsioonid (asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine).** Need kõrvaltoimed võivad tekkida kuid kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Kui märkate mis tahes sümptomeid, teatage neist oma arstile.
  - **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage Stocrin võtmise ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööbe tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Stocrin-ravi ajal.
  - **põletiku- või infektsiooninähud.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke 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 lihasnõrkus, 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 immuunosupressioon 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**

Stocrin ei ole soovitatav alla 3-aastastele või vähem kui 13 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### **Muud ravimid ja Stocrin**

**Stocrini ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Stocrini ei tohi võtta“. Nendeks on mõned sageli kasutatavad ravimid ja ravimtaim (naistepunaürt), mis võivad põhjustada tõsisid koostoimeid.

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

Stocrinil võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Stocrini 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 Stocriniga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka Stocrinis sisalduv toimeaine.
- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, gletsapreviir/pibrentasviir ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **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 Stocrini suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. Stocrin võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada Stocrini sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. Stocrin võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. Stocrin võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. Stocrin võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaanil. Stocrin võib vähendada atovakvooni ja proguaaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Stocrin võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda Stocrini toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Stocrin võib vähendada statiinide sisaldust veres. Arst kontrollib kolesteroolitaset ja kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Metadoon** (ravim, mida kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks): arst võib teile soovitada muud ravi.
- **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 Stocrini võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): Stocrin-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). Stocrini toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud Stocrini võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas Stocrin-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 preparaat).
- **Ravimid, mis mõjutavad südamerütmi:**
  - **ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks:** näiteks flekainiid või metoprolool;
  - **ravimid, mida kasutatakse depressiooni raviks,** näiteks imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin;
  - **antibiootikumid,** sh järgmist tüüpi: makroliidid, fluorokinoloonid või imidasool.

### **Rasedus ja imetamine**

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

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

**Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, siis tohib Stocrini kasutada ainult juhul, kui teie ja teie arst seda hädavajalikuks peate. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tõsiseid sünnidefekte on täheldatud veel sündimata loomadel ja raseduse ajal efavirensiga või efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldava kombinatsioonravimiga ravitud naiste vastsündinutel. Kui te olete võtnud Stocrini või efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldavat kombinatsioonravimit raseduse ajal, võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse ja muid diagnostilisi uuringuid teie lapse arengu jälgimiseks.

Stocrini kasutamise ajal **ei tohi last rinnaga toita.**

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Stocrin sisaldab efavirensi ja võib põhjustada pearinglust, keskendumisvõime vähenemist ja uimasust.**

Selliste nähtude esinemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

### **Stocrin 30 mg/ml suukaudne lahus sisaldab bensoehapet**

Ravim sisaldab 1 mg bensoehapet (E210) ühes milliliitris.

### **Stocrin 30 mg/ml suukaudne lahus sisaldab bensüülalkoholi**

Ravim sisaldab kuni 0,816 mg bensüülalkoholi (E1519) ühes milliliitris. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### 3. Kuidas Stocrini 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.

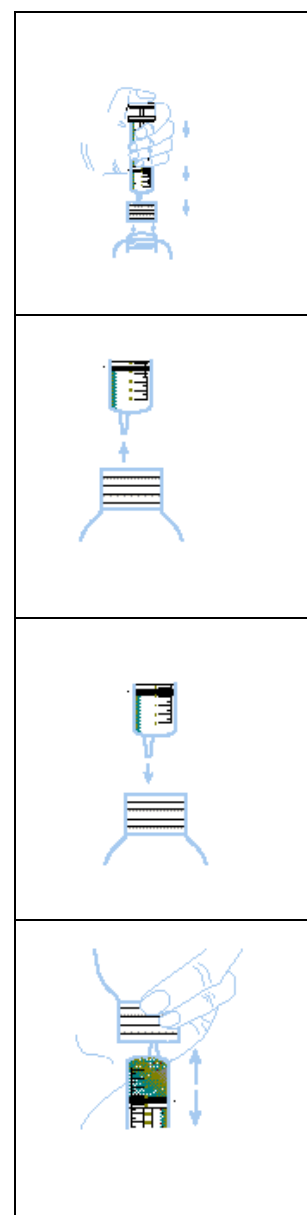
- Täiskasvanutele manustatakse 24 ml üks kord päevas.
- Stocrini annust võib olla vajalik suurendada või vähendada kui te samal ajal võtate teatud ravimeid (vt Muud ravimid ja Stocrin).
- Stocrini suukaudset lahust võib võtta koos toiduga või ilma.

Stocrini suukaudse lahuse annus mg-des ei ole täpselt sama nagu Stocrini õhukese polümeerikattega tablettidel.

- Stocrini tuleb võtta iga päev.
- Stocrini ei tohi kunagi kasutada ainsa ravimina HIV-nakkuse vastu. Stocrini tuleb alati kasutada koos teiste HIV-vastaste ravimitega.

*Stocrini suukaudse lahuse annustatav kogus mõõdetakse kasutades karbis kaasas olevat süstalt.*

- Esmakordsel kasutamisel peab pudelikaelale paigaldama adapteri. Keerake pudelilt lastekindel kork ning eemaldage fooliumkaitse. Seejärel saate pudelikaela sisse lükata adapteri, mis on juba eelnevalt süstla otsikuga ühendatud.
- Eemaldage seejärel süstal adapterist. Adapter on nüüd tihedalt pudelikaela sees ning korgi saab tagasi keerata ilma adapterit eemaldamata.
- Pange süstla otsik adapteri sisse, kui pudel on püsti.
- Pöörake seejärel pudel tagurpidi jättes süstla sinna endisesse asendisse. Hoidke pudelit koos süstlaga kindlalt ühes käes ning teise käega tõmmake süstlakolbi märgini, millist annust vajate. Kui süstlasse tulevad õhumullid, pöörake pudel õigetpidi ning lükake kolbi aeglaselt sisse ja välja, kuni õhumulle enam süstlas pole.



- Õige annuse mõõtmiseks pöörake pudel tagurpidi ning tõmmake kolbi musta osa ülemist serva (süstla otsiku poolset serva) mõõdiku jooneni. Pöörake seejärel pudel õigetpidi ning võtke süstal välja. Pühkige adapter puhtaks ning keerake kork kindlalt peale.



- Enne suukaudse lahuse manustamist veenduge, et patsient istub sirgelt või seisab. Pange süstla otsik suhu suunates ava põse poole. Lükake lahus aeglaselt suhu, et patsient saaks neelata. Lahuse liiga kiire suhu manustamine võib põhjustada lämbumistunnet.

Pärast kasutamist leotage süstalt soojas seebivees vähemalt ühe minuti vältel. Tõmmake sooja seebivett süstlasse kuni see on täiesti täis ja tühjendage seejärel süstal täielikult. Korrake kirjeldatud protseduuri vähemalt kolm korda. Eemaldage süstlakolb süstlakestast ja loputage mõlemaid süstlaosasid korralikult sooja voolava vee all. Kui süstla osad ei ole puhtad, korrake puhastamist vastavalt juhiste. Enne kokkupanemist laske süstla osadel täielikult kuivada. Ärge pange süstalt nõudepesuvette.

#### Kasutamine lastel ja noorukitel

- 40 kg või rohkem kaaluvatele lastele manustatakse 24 ml üks kord päevas.
- Alla 40 kg kaaluvatel lastel arvutatakse annus kehakaalu järgi ja ravimit manustatakse üks kord päevas järgmiselt:

Kehakaal kg	Stocrini suukaudse lahuse (30 mg/ml) annus (ml)	
	3...<5-aastased	5-aastased või vanemad
13...<15	12	9
15...<20	13	10
20...<25	15	12
25...<32,5	17	15
32,5...<40	–	17
≥ 40	–	24

#### Kui te võtate Stocrini rohkem kui ette nähtud

Kui te võtsite Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrini võtmise

**Kui Stocrin hakkab otsa saama**, siis küsige arstilt aegsasti lisa. 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 Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrin-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini Stocriniga 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 Stocrini 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. Lisaks võivad mõned närvisüsteemi sümptomid (nt segasus, aeglane mõtlemine ja aeglased kehaliigutused, pettekujutlused [vääruskumused] või hallutsinatsioonid [asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine] ilmnedu kuid kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad Stocrini kasutamise ajal need või mõned muud kõrvaltoimed.

Stocrini suukaudset lahust ja nelfinaviiri koos teiste retroviirusevastaste ravimitega manustanud lastel tekkis kõhulahtisus.

**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
- ärevus, 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)
- kõhunäärmepõletikust tingitud kõhuvalu

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevensi-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, katatoonia (seisund, mille jooksul patsient muutub mõneks ajaks liikumatuks ja kõnevõimetuks)
- vilin, kumin või muu püsiv heli kõrvus
- treemor (väriseimine)
- 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 võib olla keeruline mõelda selgelt ja mõistlikult
- enesetapp

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Stocrini säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Stocrini suukaudne lahus tuleb ära kasutada ühe kuu jooksul pärast esmakordset avamist.

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

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Stocrin sisaldab**

- Stocrini suukaudne lahus sisaldab toimeainena 30 mg efavirensi ühes milliliitris.
- Teised koostisosad on keskmise ahelaga triglütseriidid, bensoehape (E210) ja maasika/piparmündi maitse- ja lõhnaaine [sisaldab bensüülalkoholi (E1519) ja propüleenglükooli (E1520)].

#### **Kuidas Stocrin välja näeb ja pakendi sisu**

Stocrini 30 mg/ml suukaudne lahus on saadaval 180 ml pudelites. Karbis on kaasas suusüstal koos pudelikaela sisse lükatava adapteriga.

## Müügiloa hoidja

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## Tootja

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
Postbus 581  
2003 PC Haarlem  
Holland

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

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### Norge

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

### Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

### España

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

### Polska

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

### France

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0) 810 410 500

### Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 (0800) 731 1736

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

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



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Stocrin 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 Stocrin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Stocrini võtmist
3. Kuidas Stocrini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Stocrini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Stocrin ja milleks seda kasutatakse

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

Arst määras teile Stocrini, kuna teil on HIV-nakkus. Stocrin 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 Stocrini võtmist

##### Stocrini ei tohi võtta

- **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 teil on südamehaigus, näiteks südamerütmi või südame löögisageduse muutused, aeglane südame löögisagedus või raske südamehaigus.**
- kui keegi teie perekonnast (vanemad, vanavanemad, vennad või õed) on surnud äkksurma südameprobleemi tõttu või on sündinud südameprobleemidega.
- kui teie arst on teile öelnud, et teil on veres liiga kõrge või madal elektrolüütide (näiteks kaaliumi või magneesiumi) tase.
- **kui te praegu võtate mõnda järgmistest ravimitest (vt ka „Muud ravimid ja Stocrin“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepriidil** (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, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral);
- **flekaniid, metoprolool** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid;**
- **teatud malaariavastased ravimid;**
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks);
- **elbasviir/grasopreviir.**

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Stocrini võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Stocrini peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi Stocriniga, 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 anda**, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Tähtis on rakendada ettevaatusabinõusid vältimaks viiruse levikut seksuaalkontakti või vere kaudu. 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.
- Stocrin-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 Stocrini toimel muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
  - **kui teil on varem esinenud maksahaigust, 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 vereanalüüse, et kontrollida teie maksatalitlust või viia teid üle mõnele teisele ravimile. **Kui teil on raske maksahaigus, ei tohi te Stocrini võtta** (vt lõik 2 *Stocrini ei tohi võtta*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**

- **Pärast Stocrin-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.
  - **segasuse, aeglase mõtlemise ja aeglaste kehaliigutuste nähud ning pettekujutlused (vääruskumused) või hallutsinatsioonid (asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine).** Need kõrvaltoimed võivad tekkida kuid kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Kui märkate mis tahes sümptomeid, teatage neist oma arstile.
  - **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage Stocrin võtmise ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööbe tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Stocrin-ravi ajal.
  - **põletiku- või infektsiooninähud.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke 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 lihasnõrkus, 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 immuunosupressioon 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**

Stocrin ei ole soovitatav alla 3-aastastele või vähem kui 13 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### **Muud ravimid ja Stocrin**

**Stocrin ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Stocrin ei tohi võtta“. Nendeks on mõned sageli kasutatavad ravimid ja ravimtaim (naistepunaürt), mis võivad põhjustada tõsiseid koostoimeid.

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

Stocrinil võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Stocrin 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 Stocriniga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka Stocrinis sisalduv toimeaine.
- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, gletsapreviir/pibrentasviir ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **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 Stocrini suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. Stocrin võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada Stocrini sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. Stocrin võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. Stocrin võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. Stocrin võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaanil. Stocrin võib vähendada atovakvooni ja proguaaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Stocrin võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda Stocrini toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Stocrin võib vähendada statiinide sisaldust veres. Arst kontrollib kolesteroolitaset ja kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Metadoon** (ravim, mida kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks): arst võib teile soovitada muud ravi.
- **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 Stocrini võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): Stocrin-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). Stocrini toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud Stocrini võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas Stocrin-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 preparaat).
- **Ravimid, mis mõjutavad südamerütmi:**
  - **ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks:** näiteks flekainiid või metoprolol;
  - **ravimid, mida kasutatakse depressiooni raviks,** näiteks imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin;
  - **antibiootikumid,** sh järgmist tüüpi: makroliidid, fluorokinoloonid või imidasool.

### **Stocrin koos toidu ja joogiga**

Stocrini võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Ravi ajal Stocriniga tuleb vältida greibimahla tarbimist.

### **Rasedus ja imetamine**

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

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

**Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, siis tohib Stocrini kasutada ainult juhul, kui teie ja teie arst seda hädavajalikuks peate. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tõsiseid sünnidefekte on täheldatud veel sündimata loomadel ja raseduse ajal efavirensiga või efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldava kombinatsioonravimiga ravitud naiste vastsündinutel. Kui te olete võtnud Stocrini või efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldavat kombinatsioonravimit raseduse ajal, võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse ja muid diagnostilisi uuringuid teie lapse arengu jälgimiseks.

Stocrini kasutamise ajal **ei tohi last rinnaga toita.**

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Stocrin sisaldab efavirensi ja võib põhjustada pearinglust, keskendumisvõime vähenemist ja uimasust.**

Selliste nähtude esinemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

### **Stocrin sisaldab laktoosi igas 600 mg päevaannuses**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Nende probleemide esinemisel võib kasutada Stocrini suukaudset lahust, mis on laktoosivaba koostisega.

### **Stocrin sisaldab naatriumi igas 600 mg annuses**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 600 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas Stocrini 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 manustatakse 600 mg üks kord päevas.
- Stocrini annust võib olla vajalik suurendada või vähendada kui te samal ajal võtate teatud ravimeid (vt Muud ravimid ja Stocrin).
- Stocrini võetakse suu kaudu. Stocrini soovitakse sisse võtta siis, kui kõht on tühi; eelistatavalt magamaminekuajal. See aitab muuta mõned kõrvaltoimed (näiteks pearingluse ja uimasuse) vähem häirivaks. Üldiselt loetakse kõhtu tühjaks 1 tund enne ja 2 tundi pärast sööki.
- Soovitatav on tablett tervelt veega alla neelata.
- Stocrini tuleb võtta iga päev.
- Stocrini ei tohi kunagi kasutada ainsa ravimina HIV-nakkuse vastu. Stocrini tuleb alati kasutada koos teiste HIV-vastaste ravimitega.

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

- 40 kg või rohkem kaaluvatele lastele manustatakse 600 mg üks kord päevas.
- Alla 40 kg kaaluvatel lastel arvutatakse annus kehakaalu järgi ja ravimit manustatakse üks kord päevas järgmiselt:

<b>Kehakaal kg</b>	<b>Stocrin Annus (mg)*</b>
13...< 15	200
15...< 20	250
20...< 25	300
25...< 32,5	350
32,5...< 40	400

\* Saadaval on Stocrini 50 mg, 200 mg ja 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

#### **Kui te võtate Stocrini rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtsite Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrini võtmise**

**Kui Stocrin hakkab otsa saama**, siis küsige arstilt aegsasti lisa. 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 Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrin-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini Stocriniga 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 Stocrini 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. Lisaks võivad mõned närvisüsteemi sümptomid (nt segasus, aeglane mõtlemine ja aeglased kehaliigutused, pettekujutlused [vääruskumused] või hallutsinatsioonid [asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine] ilmned kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad Stocrini 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
- ärevus, masendustunne

##### *Uuringud võivad näidata:*

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

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

- närvilisus, unustamine, segasus, krampid, ebatavalised mõtted
- ähmane nägemine
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo)
- kõhunäärmpõletikust tingitud kõhuvalu
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevensi-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, katatoonia (seisund, mille jooksul patsient muutub mõneks ajaks liikumatuks ja kõnevõimetuks)

- 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 võib olla keeruline mõelda selgelt ja mõistlikult
- enesetapp

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Stocrini säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Stocrin sisaldab**

- Üks Stocrini õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 600 mg efavirensi.
- Tableti sisu teised koostisosad on: kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, hüdroksüpropüültselluloos, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate sisaldab hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171), makrogooli 400, kollast raudoksiidi (E172) ja karnaubavaha.

#### **Kuidas Stocrin välja näeb ja pakendi sisu**

Stocrin 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 30 tabletti sisaldavates pudelites.

#### **Müügiloa hoidja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 2031 BN Haarlem  
 Holland

#### **Tootja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 Postbus 581  
 2003 PC Haarlem  
 Holland



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

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0) 810 410 500

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 (0800) 731 1736

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Stocrin 50 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 Stocrin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Stocrini võtmist
3. Kuidas Stocrini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Stocrini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Stocrin ja milleks seda kasutatakse

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

Arst määras teile Stocrini, kuna teil on HIV-nakkus. Stocrin 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 Stocrini võtmist

##### Stocrini ei tohi võtta

- **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 teil on südamehaigus, näiteks südamerütmi või südame löögisageduse muutused, aeglane südame löögisagedus või raske südamehaigus.**
- kui keegi teie perekonnast (vanemad, vanavanemad, vennad või õed) on surnud äkksurma südameprobleemi tõttu või on sündinud südameprobleemidega.
- kui teie arst on teile öelnud, et teil on veres liiga kõrge või madal elektrolüütide (näiteks kaaliumi või magneesiumi) tase.
- **kui te praegu võtate mõnda järgmistest ravimitest (vt ka „Muud ravimid ja Stocrin“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepriidil** (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, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral);
- **flekaniid, metoprolool** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid;**
- **teatud malaariavastased ravimid;**
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks);
- **elbasviir/grasopreviir.**

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Stocrini võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Stocrini peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi Stocriniga, 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 anda**, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Tähtis on rakendada ettevaatusabinõusid vältimaks viiruse levikut seksuaalkontakti või vere kaudu. 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.
- Stocrin-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 Stocrini toimel muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
  - **kui teil on varem esinenud maksahaigust, 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 vereanalüüse, et kontrollida teie maksatalitlust või viia teid üle mõnele teisele ravimile. **Kui teil on raske maksahaigus, ei tohi Stocrini võtta** (vt lõik 2 *Stocrini ei tohi võtta*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**

- **Pärast Stocrin-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.
  - **segasuse, aeglase mõtlemise ja aeglaste kehaliigutuste nähud ning pettekujutlused (vääruskumused) või hallutsinatsioonid (asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine).** Need kõrvaltoimed võivad tekkida kuid kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Kui märkate mis tahes sümptomeid, teatage neist oma arstile.
  - **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage Stocrin võtmise ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööbe tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Stocrin-ravi ajal.
  - **põletiku- või infektsiooninähud.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke 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 lihasnõrkus, 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 immuunosupressioon 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**

Stocrin ei ole soovitatav alla 3-aastastele või vähem kui 13 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### **Muud ravimid ja Stocrin**

**Stocrin ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Stocrin ei tohi võtta“. Nendeks on mõned sageli kasutatavad ravimid ja ravimtaim (naistepunaürt), mis võivad põhjustada tõsisid koostoimeid.

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

Stocrinil võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Stocrin 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, sakvinaviir või fosamprenaviir/sakvinaviir. Arst võib kaaluda mõne teise ravimi määramist või proteaasi inhibiitorite annuse muutmist.
  - maravirok
  - kombinatsioontabletti, mis sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri ei tohi võtta koos Stocriniga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka Stocrinis sisalduv toimeaine.
- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, gletsapreviir/pibrentasviir ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **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 Stocrini suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. Stocrin võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada Stocrini sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. Stocrin võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. Stocrin võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. Stocrin võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaanil. Stocrin võib vähendada atovakvooni ja proguaaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Stocrin võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda Stocrini toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Stocrin võib vähendada statiinide sisaldust veres. Arst kontrollib kolesteroolitaset ja kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Metadoon** (ravim, mida kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks): arst võib teile soovitada muud ravi.
- **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 Stocrini võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): Stocrin-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). Stocrini toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud Stocrini võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas Stocrin-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 preparaat).
- **Ravimid, mis mõjutavad südamerütmi:**
  - **ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks:** näiteks flekainiid või metoprolol;
  - **ravimid, mida kasutatakse depressiooni raviks,** näiteks imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin;
  - **antibiootikumid,** sh järgmist tüüpi: makroliidid, fluorokinoloonid või imidasool.

### **Stocrin koos toidu ja joogiga**

Stocrini võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Ravi ajal Stocriniga tuleb vältida greibimahla tarbimist.

### **Rasedus ja imetamine**

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

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

**Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, siis tohib Stocrini kasutada ainult juhul, kui teie ja teie arst seda hädavajalikuks peate. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tõsiseid sünnidefekte on täheldatud veel sündimata loomadel ja raseduse ajal efavirensiga või efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldava kombinatsioonravimiga ravitud naiste vastsündinutel. Kui te olete võtnud Stocrini või efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldavat kombinatsioonravimit raseduse ajal, võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse ja muid diagnostilisi uuringuid teie lapse arengu jälgimiseks.

Stocrini kasutamise ajal **ei tohi last rinnaga toita.**

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Stocrin sisaldab efavirensi ja võib põhjustada pearinglust, keskendumisvõime vähenemist ja uimasust.**

Selliste nähtude esinemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

### **Stocrin sisaldab laktoosi igas 600 mg päevaannuses**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Nende probleemide esinemisel võib kasutada Stocrini suukaudset lahust, mis on laktoosivaba koostisega.

### **Stocrin sisaldab naatriumi igas 600 mg annuses**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 600 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas Stocrini 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 manustatakse 600 mg üks kord päevas.
- Stocrini annust võib olla vajalik suurendada või vähendada kui te samal ajal võtate teatud ravimeid (vt Muud ravimid ja Stocrin).
- Stocrini võetakse suu kaudu. Stocrini soovitakse sisse võtta siis, kui kõht on tühi; eelistatavalt magamaminekuajal. See aitab muuta mõned kõrvaltoimed (näiteks pearingluse ja uimasuse) vähem häirivaks. Üldiselt loetakse kõhtu tühjaks 1 tund enne ja 2 tundi pärast sööki.
- Soovitatav on tablett tervelt veega alla neelata.
- Stocrini tuleb võtta iga päev.
- Stocrini ei tohi kunagi kasutada ainsa ravimina HIV-nakkuse vastu. Stocrini tuleb alati kasutada koos teiste HIV-vastaste ravimitega.

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

- 40 kg või rohkem kaaluvatele lastele manustatakse 600 mg üks kord päevas.
- Alla 40 kg kaaluvatel lastel arvutatakse annus kehakaalu järgi ja ravimit manustatakse üks kord päevas järgmiselt:

<b>Kehakaal kg</b>	<b>Stocrin Annus (mg)*</b>
13...< 15	200
15...< 20	250
20...< 25	300
25...< 32,5	350
32,5...< 40	400

\* Saadaval on Stocrini 50 mg, 200 mg ja 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

#### **Kui te võtate Stocrini rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtsite Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrini võtmise**

**Kui Stocrin hakkab otsa saama**, siis küsige arstilt aegsasti lisa. 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 Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrin-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini Stocriniga 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 Stocrini 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. Lisaks võivad mõned närvisüsteemi sümptomid (nt segasus, aeglane mõtlemine ja aeglased kehaliigutused, pettekujutlused [vääruskumused] või hallutsinatsioonid [asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine] ilmned kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad Stocrini 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
- ärevus, masendustunne

##### *Uuringud võivad näidata:*

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

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

- närvilisus, unustamine, segasus, krampid, ebatavalised mõtted
- ähmane nägemine
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo)
- kõhunäärmepõletikust tingitud kõhuvalu
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevensi-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, katatoonia (seisund, mille jooksul patsient muutub mõneks ajaks liikumatuks ja kõnevõimetuks)

- 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 võib olla keeruline mõelda selgelt ja mõistlikult
- enesetapp

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Stocrini säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Stocrin sisaldab**

- Üks Stocrini õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 50 mg efavirensi.
- Tableti sisu teised koostisosad on: kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, hüdroksüpropüültselluloos, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate sisaldab hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171), makrogooli 400, kollast raudoksiidi (E172) ja karnaubavaha.

#### **Kuidas Stocrin välja näeb ja pakendi sisu**

Stocrin 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pudelites, mis sisaldavad 30 tabletti.

#### **Müügiloa hoidja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 2031 BN Haarlem  
 Holland

#### **Tootja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 Postbus 581  
 2003 PC Haarlem  
 Holland

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

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0) 810 410 500

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 (0800) 731 1736

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Stocrin 200 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 Stocrin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Stocrini võtmist
3. Kuidas Stocrini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Stocrini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Stocrin ja milleks seda kasutatakse

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

Arst määras teile Stocrini, kuna teil on HIV-nakkus. Stocrin 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 Stocrini võtmist

##### Stocrini ei tohi võtta

- **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 teil on südamehaigus, näiteks südamerütmi või südame löögisageduse muutused, aeglane südame löögisagedus või raske südamehaigus.**
- kui keegi teie perekonnast (vanemad, vanavanemad, vennad või õed) on surnud äkksurma südameprobleemi tõttu või on sündinud südameprobleemidega.
- kui teie arst on teile öelnud, et teil on veres liiga kõrge või madal elektrolüütide (näiteks kaaliumi või magneesiumi) tase.
- **kui te praegu võtate mõnda järgmistest ravimitest (vt ka „Muud ravimid ja Stocrin“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepriidil** (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, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral);
- **flekaniid, metoprolool** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid;**
- **teatud malaariavastased ravimid;**
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks);
- **elbasviir/grasopreviir.**

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Stocrini võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Stocrini peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi Stocriniga, 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 anda**, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Tähtis on rakendada ettevaatusabinõusid vältimaks viiruse levikut seksuaalkontakti või vere kaudu. 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.
- Stocrin-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 Stocrini toimel muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
  - **kui teil on varem esinenud maksahaigust, 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 vereanalüüse, et kontrollida teie maksatalitlust või viia teid üle mõnele teisele ravimile. **Kui teil on raske maksahaigus, ei tohi Stocrini võtta** (vt lõik 2 *Stocrini ei tohi võtta*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**

- **Pärast Stocrin-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.
  - **segasuse, aeglase mõtlemise ja aeglaste kehaliigutuste nähud ning pettekujutlused (vääruskumused) või hallutsinatsioonid (asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine).** Need kõrvaltoimed võivad tekkida kuid kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Kui märkate mis tahes sümptomeid, teatage neist oma arstile.
  - **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage Stocrin võtmise ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööbe tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Stocrin-ravi ajal.
  - **põletiku- või infektsiooninähud.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke 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 lihasnõrkus, 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 immuunosupressioon 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**

Stocrin ei ole soovitatav alla 3-aastastele või vähem kui 13 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### **Muud ravimid ja Stocrin**

**Stocrin ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Stocrin ei tohi võtta“. Nendeks on mõned sageli kasutatavad ravimid ja ravimtaim (naistepunaürt), mis võivad põhjustada tõsisid koostoimeid.

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

Stocrinil võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Stocrin 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, sakvinaviir või fosamprenaviir/sakvinaviir. Arst võib kaaluda mõne teise ravimi määramist või proteaasi inhibiitorite annuse muutmist.
  - maravirok
  - kombinatsioontabletti, mis sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri ei tohi võtta koos Stocriniga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka Stocrinis sisalduv toimeaine.
- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, gletsapreviir/pibrentasviir ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **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 Stocrini suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. Stocrin võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada Stocrini sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. Stocrin võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. Stocrin võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. Stocrin võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaanil. Stocrin võib vähendada atovakvooni ja proguaaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Stocrin võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda Stocrini toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Stocrin võib vähendada statiinide sisaldust veres. Arst kontrollib kolesteroolitaset ja kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Metadoon** (ravim, mida kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks): arst võib teile soovitada muud ravi.
- **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 Stocrini võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): Stocrin-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). Stocrini toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud Stocrini võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas Stocrin-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 preparaat).
- **Ravimid, mis mõjutavad südamerütmi:**
  - **ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks:** näiteks flekainiid või metoprolol;
  - **ravimid, mida kasutatakse depressiooni raviks,** näiteks imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin;
  - **antibiootikumid,** sh järgmist tüüpi: makroliidid, fluorokinoloonid või imidasool.

### **Stocrin koos toidu ja joogiga**

Stocrini võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Ravi ajal Stocriniga tuleb vältida greibimahla tarbimist.

### **Rasedus ja imetamine**

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

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

**Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, siis tohib Stocrini kasutada ainult juhul, kui teie ja teie arst seda hädavajalikuks peate. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tõsiseid sünnidefekte on täheldatud veel sündimata loomadel ja raseduse ajal efavirensiga või efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldava kombinatsioonravimiga ravitud naiste vastsündinutel. Kui te olete võtnud Stocrini või efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldavat kombinatsioonravimit raseduse ajal, võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse ja muid diagnostilisi uuringuid teie lapse arengu jälgimiseks.

Stocrini kasutamise ajal **ei tohi last rinnaga toita.**

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Stocrin sisaldab efavirensi ja võib põhjustada pearinglust, keskendumisvõime vähenemist ja uimasust.**

Selliste nähtude esinemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

### **Stocrin sisaldab laktoosi igas 600 mg päevaannuses**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Nende probleemide esinemisel võib kasutada Stocrini suukaudset lahust, mis on laktoosivaba koostisega.

### **Stocrin sisaldab naatriumi igas 600 mg annuses**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 600 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas Stocrini 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 manustatakse 600 mg üks kord päevas.
- Stocrini annust võib olla vajalik suurendada või vähendada kui te samal ajal võtate teatud ravimeid (vt Muud ravimid ja Stocrin).
- Stocrini võetakse suu kaudu. Stocrini soovitatakse sisse võtta siis, kui kõht on tühi; eelistatavalt magamaminekuajal. See aitab muuta mõned kõrvaltoimed (näiteks pearingluse ja uimasuse) vähem häirivaks. Üldiselt loetakse kõhtu tühjaks 1 tund enne ja 2 tundi pärast sööki.
- Soovitatav on tablett tervelt veega alla neelata.
- Stocrini tuleb võtta iga päev.
- Stocrini ei tohi kunagi kasutada ainsa ravimina HIV-nakkuse vastu. Stocrini tuleb alati kasutada koos teiste HIV-vastaste ravimitega.

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

- 40 kg või rohkem kaaluvatele lastele manustatakse 600 mg üks kord päevas.
- Alla 40 kg kaaluvatel lastel arvutatakse annus kehakaalu järgi ja ravimit manustatakse üks kord päevas järgmiselt:

<b>Kehakaal kg</b>	<b>Stocrin Annus (mg)*</b>
13...< 15	200
15...< 20	250
20...< 25	300
25...< 32,5	350
32,5...< 40	400

\* Saadaval on Stocrini 50 mg, 200 mg ja 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

#### **Kui te võtate Stocrini rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtsite Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrini võtmise**

**Kui Stocrin hakkab otsa saama**, siis küsige arstilt aegsasti lisa. 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 Stocrini 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 Stocrini 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 Stocrin-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini Stocriniga 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 Stocrini 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. Lisaks võivad mõned närvisüsteemi sümptomid (nt segasus, aeglane mõtlemine ja aeglased kehaliigutused, pettekujutlused [vääruskumused] või hallutsinatsioonid [asjade, mida teised inimesed ei näe ega kuule, nägemine või kuulmine] ilmned kuni aastaid pärast Stocriniga ravi alustamist. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad Stocrini 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
- ärevus, masendustunne

*Uuringud võivad näidata:*

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

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

- närvilisus, unustamine, segasus, krampid, ebatavalised mõtted
- ähmane nägemine
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo)
- kõhunäärmpõletikust tingitud kõhuvalu
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevensi-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, katatoonia (seisund, mille jooksul patsient muutub mõneks ajaks liikumatuks ja kõnevõimetuks)

- 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 võib olla keeruline mõelda selgelt ja mõistlikult
- enesetapp

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Stocrini säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Stocrin sisaldab**

- Üks Stocrini õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 200 mg efavirensi.
- Tableti sisu teised koostisosad on: kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, hüdroksüpropüültselluloos, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate sisaldab hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171), makrogooli 400, kollast raudoksiidi (E172) ja karnaubavaha.

#### **Kuidas Stocrin välja näeb ja pakendi sisu**

Stocrin 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pudelites, mis sisaldavad 90 tabletti.

#### **Müügiloa hoidja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 2031 BN Haarlem  
 Holland

#### **Tootja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 Postbus 581  
 2003 PC Haarlem  
 Holland

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

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0) 810 410 500

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 (0800) 731 1736

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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