

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SUSTIVA 50 mg kõvakapslid  
SUSTIVA 100 mg kõvakapslid  
SUSTIVA 200 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### SUSTIVA 50 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg efavirensi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 28,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

### SUSTIVA 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg efavirensi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 57,0 mg laktoosi (monohüdraadina).

### SUSTIVA 200 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg efavirensi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 114 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

### SUSTIVA 50 mg kõvakapslid

Tumekollased ja valget värvi, kapsli tumekollasele poolele on trükitud "SUSTIVA" ja valgele poolele "50 mg".

### SUSTIVA 100 mg kõvakapslid

Valget värvi, kapsli ühele poolele on trükitud „SUSTIVA” ja teisele poolele „100 mg”.

### SUSTIVA 200 mg kõvakapslid

Tumekollast värvi, kapsli ühele poolele on trükitud „SUSTIVA” ja teisele poolele „200 mg”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübiga (HIV-1) nakatunud täiskasvanute, noorukite ja vähemalt 3,5 kg kaaluvate 3-kuuste ja vanemate laste viirusevastane kombinatsioonravi.

SUSTIVA't ei ole piisavalt uuritud kauglearenenud 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 SUSTIVA't sisaldava kombinatsioonravi ebaõnnestumise korral kasutada järgnevalt PI-t sisaldavat kombinatsioonravi.

Kokkuvõtet kliinilistest ja farmakodünaamilistest omadustest vt lõik 5.1.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

### Annustamine

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

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

### *Täiskasvanud*

Efavirensi soovitatav annus on 600 mg, manustatuna 1 kord ööpäevas kombinatsioonis nukleosiidanalogue 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 iga 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 kuud kuni 17 aastat)

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

**Tabel 1: Annus lastel manustatuna üks kord ööpäevas\***

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Efavirensi annus (mg)</b>	<b>Manustatavate kapslite või tablettide arv ja tugevus</b>
3,5 kuni < 5	100	üks 100 mg kapsel
5 kuni < 7,5	150	üks 100 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
7,5 kuni < 15	200	üks 200 mg kapsel
15 kuni < 20	250	üks 200 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
20 kuni < 25	300	kolm 100 mg kapslit
25 kuni < 32,5	350	kolm 100 mg kapslit + üks 50 mg kapsel
32,5 kuni < 40	400	kaks 200 mg kapslit
≥ 40	600	üks 600 mg tablett VÕI kolm 200 mg kapslit

\* Informatsioon toiduga segatud kapsli sisu biosaadavuse kohta, vt lõik 5.2.

## Patsientide erigrupid

### *Neerukahjustus*

Efavirensi farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Siiski, 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 kuu või kehakaaluga alla 3,5 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

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

### *Patsiendid, kes ei saa neelata*

Kapsli sisu manustamine: patsientidele, kes on vähemalt 3-kuused ning kehakaaluga vähemalt 3,5 kg, kes ei ole võimelised kapslit alla neelama, võib kapsli sisu manustada väikese toidukogusega, kasutades kapsli eelnevat avamist (vt juhiseid lõigus 6.6). Pärast efavirensi manustamist ei tohi 2 tunni jooksul süüa.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child Pugh aste 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 ja hingamisdepressioon) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos elbasviiri ja grasopreviiriga elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide võimaliku olulise languse tõttu (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 hüpomagneseemia.

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.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efavirensi ei tohi HIV-infektsiooni raviks kasutada monoterapiana 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 kombinatsioonitabeliga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks (näiteks koos rifampitsiiniga).

Sofosbuviri/velpatasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Velpatasviiri/sofosbuviri/voksilapreviiri samaaegne manustamine efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

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.

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 Stevens-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 Stevens-Johnsoni sündroom).

### Psühhiaatrilised sümptomid

Efavirensiga ravitud patsientidel on esinenud psüühikahäireid. Eelnevate psüühikahäirete anamneesiga patsientidel on raskete psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise tõenäosus suurem. Eeskätt rasket depressiooni esines sagedamini depressiooni anamneesiga patsientidel. Ravimi müügiloa saamise järgselt on üksikutel kordadel teatatud raskest depressioonist, surmast suitsiidi läbi, luulumõtete tekkest, psühhoositaolisest käitumisest ja katatooniast. 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.

### Krambid

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

### Maksa kõrvaltoimed

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

### Toidu mõju

Efavirensi manustamisel koos toiduga võib suureneda 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.

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

### Patsientide erigrupid

#### *Maksahaigus*

Raske maksakahjustusega patsientidele on efavirensi 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-kuustel ja vähem kui 3,5 kg kaaluvatel lastel. Seetõttu ei tohi efavirensi anda alla 3-kuustele lastele.

182-st lapsest 59-l (32%) tekkis ravi jooksul efavirensiga nahalööve, mis oli kuuel juhul raske. Lastel võib kaaluda profülaktilist antihistamiinikumi manustamist enne efavirensravi alustamist.

### Laktoos

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vivo* on efavirens CYP3A4, CYP2B6 ja UGT1A1 indutseerija. Nende ensüümide substraatideks olevatel ühenditel võivad manustamisel koos efavirensiga olla väiksemad plasmakontsentratsioonid. *In vitro* on efavirens ka CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu võib efavirens esialgu teoreetiliselt põhjustada CYP3A4 substraatide ekspositsiooni suurenemist ning ettevaatlik peab olema kitsa terapeutilise 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 pikendamist 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).



### *Elbasviir/grasopreviir*

Efavirensi samaaegne manustamine elbasviiri/grasopreviiriga on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviiri/grasopreviiri suhtes. See kadumine tuleneb elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest CYP3A4 indutseerimise tõttu (vt lõik 4.3).

### *Naistepunaürt (Hypericum perforatum)*

Efavirensi manustamine koos naistepunaürdi või naistepunaürti sisaldavate taimsete preparaatidega on vastunäidustatud. Naistepunaürdi samaaegsel manustamisel võib efavirensi plasmakontsentratsioon väheneda, mille põhjuseks on ravimi metabolismis osalevate ensüümide ja/või 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 suurenda 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 öhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C <sub>min</sub> vähenemine võib ebasoodsalt mõjutada atasanaviiri efektiivsust. ** varasema võrdluse põhjal	
Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg kaks korda päevas*/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)  *väiksem soovitatud annustest; sarnaseid tulemusi eeldatakse soovitatud annustest.	Darunaviir: AUC: ↓ 13% C <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.

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
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.
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.	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
<p>Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens</p> <p>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)</p>	<p>Lopinaviiri ekspositsiooni märkimisväärne vähenemine.</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsioon: ↓ 30...40%</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsioon: sarnane lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda päevas manustamisega ilma efavirensita.</p>	<p>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.</p>
<p>Nelfinaviir/efavirens (750 mg iga 8 tunni järel/600 mg üks kord päevas)</p>	<p>Nelfinaviir: AUC: ↑ 20% (↑ 8...↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10...↑ 33) Kombinatsioon oli üldiselt hästi talutav.</p>	<p>Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.</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
Ritonaviir/efavirens (500 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	<p>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></p> <p>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)</p> <p>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).</p>	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>		
Maraviroc/efavirens (100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	<p>Maraviroc:  AUC<sub>12</sub>: ↓ 45% (↓ 38...↓ 51)  C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 37...↓ 62)  Efavirensi kontsentratsiooni ei ole mõõdetud, efekti ei ole oodata.</p>	Vaata maraviroci sisaldava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

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>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.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
NNRTI-d/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna kahe NNRTI kasutamine ei ole efektiivsuse ja ohutuse osas kasulikuks osutunud, ei ole soovitatav efavirensi manustamine koos mõne teise NNRTI-ga.
<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.

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
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.
Sofosbuviiir/velpatasviir	↔sofosbuviiir ↓velpatasviir ↔efavirens	Sofosbuviiiri/velpatasviiri samaaegne manustamine efavirensiga põhjustas velpatasviiri süsteemse kontsentratsiooni vähenemist (ligikaudu 50%). Velpatasviirile avalduva toime mehhanismiks on CYP3A ja CYP2B6 indutseerimine efavirensi poolt. Sofosbuviiiri/velpatasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav. Lisainfo saamiseks lugege teavet sofosbuviiiri/velpatasviiri määramise kohta.

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
Velpatasviir/sofosbuviir/voksilapreviir	↓velpatasviir ↓voksilapreviir	Velpatasviiri/sofosbuviiri/voksilapreviiri samaaegne manustamine efavirensiga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada velpatasviiri ja voksilapreviiri kontsentratsioonide vähenemist. Lisainfo saamiseks lugege teavet velpatasviiri/sofosbuviiri/voksilapreviiri määramise kohta.
Proteaasi inhibiitor: elbasviir/grasopreviir	↓elbasviir ↓grasopreviir ↔efavirens	Efavirensi samaaegne manustamine elbasviiri/grasopreviiriga on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviiri/grasopreviiri suhtes. Seda kadumist põhjustab elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide oluline vähenemine CYP3A4 indutseerimise tõttu. Lisainfo saamiseks lugege teavet elbasviiri/grasopreviiri määramise kohta.
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 vetkoostoimed puuduvad.	Kumbagi 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 soovitud 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).

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
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 talutavust ja viroloogilist ravivastust (vt lõik 5.2). Rifampitsiini (sh 600 mg) annust ei ole vaja muuta.
<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.

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>Vorikonasool/efavirens (200 mg kaks korda päevas/400 mg üks kord päevas)</p> <p>Vorikonasool/efavirens (400 mg kaks korda päevas/300 mg üks kord päevas)</p>	<p>Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Vorikonasool: AUC: ↓ 7% (↓ 23...↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1...↑ 53) *</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6...↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔**</p> <p>*võrreldes ainult 200 mg manustamisega kaks korda päevas ** võrreldes ainult 600 mg manustamisega üks kord päevas (oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)</p>	<p>Kui efavirensi manustatakse koos vorikonasooliga, peab vorikonasooli säilitusannust suurendama 400 mg-ni kaks korda päevas ja efavirensi annust vähendama 50%, st 300 mg-ni üks kord päevas. Kui ravi vorikonasooliga lõpetatakse, tuleb uuesti kasutusele võtta efavirensi esialgne annus.</p>
<p>Flukonasool/efavirens (200 mg üks kord päevas/400 mg üks kord päevas)</p>	<p>Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.</p>	<p>Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.</p>
<p>Ketokonasool ja teised imidasooli tüüpi seentevastased ravimid</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p>	<p>Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.</p>
<b>Malaariavastased ained</b>		
<p>Artemeeter/lumefantriin/ Efavirens (20/120 mg tablett, 3 päeva jooksul 6 annust, iga annusega 4 tabletti/ 600 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Artemeeter: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Dihüdroartemisiniin: AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>(CYP3A4 indutseerimine)</p>	<p>Kuna artemeetri, dihydroartemisiniini või lumefantriini vähenenud kontsentratsioon võib põhjustada malaariavastase toime vähenemist, on soovitatav ettevaatus efavirensi koosmanustamisel artemeetri/lumefantriini tablettidega.</p>
<p>Atovakvoon ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg üksikannus/600 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atovakvoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62...↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20...↓ 61)</p> <p>Proguaniil: AUC: ↓ 43% (↓ 7...↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Atovakvooni ja proguaniili samaaegset manustamist efavirensiga tuleb vältida.</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
<b>Antihelmintikumid</b>		
Prasikvanteel/efavirens (ühekordne annus)	Prasikvanteel: AUC: ↓ 77%	Efavirensiga samaaegne kasutamine ei ole soovitatav prasikvanteeli plasmakontsentratsiooni olulise vähenemise tõttu, mis võib kaasa tuua ravi ebaõnnestumise riski, sest efavirens kiirendab metaboliseerumist maksas. Juhul kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, tuleb kaaluda prasikvanteeli annuse suurendamist.
<b>MAO HAPPEST VÄHENDAVALD 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.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
Varfariin/efavirens Atsenokumarool/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensi toimel võib suurened või väheneda varfariini või atsenokumarooli plasmakontsentratsioon ja toime.	Vajalikuks võib osutada varfariini või atsenokumarooli annuse korrigeerimine.

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>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin/efavirens (400 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	<p>Karbamasepiin:  AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33)  C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15...↓ 24)  C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24...↓ 44)</p> <p>Efavirens:  AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15...↓ 26)  C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41...↓ 53)</p> <p>(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.</p>	<p>Ei saa anda soovitud annustamise kohta. Kaaluda tuleb alternatiivset antikonvulsantravi. Aeg-ajalt tuleb määrata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni.</p>
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikonvulsandid, mis on CYP450 isoensüümide substraadid	<p>Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensiga koosmanustamisel võib väheneda või suurenda fenütoiini, fenobarbitaali ja teiste antikonvulsantide (mis on CYP450 isoensüümide substraadid) plasmakontsentratsioon.</p>	<p>Kui efavirensi manustatakse koos antikonvulsandiga, mis on CYP450 isoensüümide substraat, tuleb perioodiliselt määrata antikonvulsandi sisaldust.</p>
Valproehape/efavirens (250 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	<p>Puudub kliiniliselt oluline toime efavirensi farmakokineetikale. Piiratud andmed näitavad, et puudub kliiniliselt oluline toime valproehappe farmakokineetikale.</p>	<p>Efavirensi annust ei ole vaja muuta. Patsiente tuleb jälgida krambivastase toime suhtes.</p>
Vigabatriin/efavirens Gabapentiin/efavirens	<p>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.</p>	<p>Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta.</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
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<b>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)</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	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Fluoksetiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna fluoksetiinil on paroksetiiniga sarnane metaboolne profiil, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, on fluoksetiini puhul oodata sarnast koostoimete puudumist.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<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>ANTIISTAMIINIKUMID</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.	Kumbagi 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)	<p>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.</p>	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>LIPIDIDESISALDUST LANGETAVALD RAVIMID</b>		
<b>HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid</b>		
Atorvastatiin/efavirens (10 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	<p>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)</p>	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada atorvastatiini annuse korrigeerimine (vt atorvastatiini 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
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.
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.	Kumbagi 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>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
<p>Suukaudsed: Etinüülöstradiool+ norgestimaat/efavirens (0,035 mg+0,25 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)</p>	<p>Etinüülöstradiool: 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.</p>	<p>Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).</p>
<p>Süstitavad: Depoo-medroksüprogesteroonatsetaat (DMPA)/efavirens (150 mg i.m. DMPA ühekordne annus)</p>	<p>3-kuulises ravimite koostoimeuuringus ei leitud MPA farmakokineetiliste näitajate olulisi erinevusi efavirensi sisaldavat retroviirusevastast ravi saanud ja retroviirusevastast ravi mitte saanud isikutel. Sarnaseid tulemusi saadi ka teiste uurijate poolt, kuigi teises uuringus oli MPA plasmakontsentratsioon varieeruvam. Mõlemas uuringus püsis efavirensi ja DMPA-d saanud isikutel plasma progesteroonisisaldus madal, mis on kooskõlas ovulatsiooni pärssimisega.</p>	<p>Väheste olemasolevate andmete tõttu tuleb lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).</p>
<p>Implanteeritavad: Etonogestreel/efavirens</p>	<p>Oodata võib etonogestreeli ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Müügiloo saamise järgselt on efavirensiga ravitud patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud etonogestreeliga kontratseptiooni ebaõnnestumist.</p>	<p>Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).</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
<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>MITTEOPIOIDSED ANALGEETIKUMID</b>		
Metamisool/efavirens	Efavirensi samaaegsel manustamisel koos metamisooliga, mis on ravimi metabolismis osalevate ensüümide, sealhulgas CYP2B6 ja CYP3A4, indutseerija, võib efavirensi plasmakontsentratsioon väheneda koos võimaliku kliinilise efektiivsuse vähenemisega.	Soovitatav on olla ettevaatlik metamisooli manustamisel koos efavirensiga; kliinilist ravivastust ja/või ravimi sisaldust tuleb asjakohaselt jälgida.
<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 veenisiseste 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.	Vaatomata buprenorfiini ekspositsiooni vähenemisele ei ilmnenud ühelgi patsiendil ärajäämanähtusid. 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 meningomüelotseale) ning need kõik on esinenud esimesel trimestril efavirensi sisaldavaid raviskeeme (välja arvatud efavirensi sisaldavad fikseeritud annusega kombinatsioonitabeltid) saanud emade lastel. Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava fikseeritud annusega kombinatsioonitabelti 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 naise, 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 elussündi. Ühel lapsel kirjeldati neuraalorü defekti ning teiste väärarengute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV negatiivsetel kontrollisikutel täheldatuga. 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 last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

### 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 pearinglust, keskendumishäireid ja/või unisust. Patsienti tuleb informeerida, et nende sümptomite esinemise korral tuleb hoiduda võimalikest ohtlikest tegevustest nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### *Ohutusandmete kokkuvõte*

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

Efavirensit sisaldava ravi pikaajalist ohutusprofiili hinnati kontrollitud kliinilises uuringus (006), kus patsiendid said efavirensit + zidovudiini+ lamivudiini (n=412, keskmine ravi kestus 180 nädalat), efavirensit + 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  $< 1/1000$ ); või väga harv ( $< 1/10000$ ).

<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>psühhos</i> <sup>‡</sup> , enesetapukatse, enesetapumõtted, katatonia*

harv	<i>luulumõtted<sup>††</sup>, neuroos<sup>††</sup>, sooritatud enesetapp<sup>††*</sup></i>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
sage	<i>tserbellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired<sup>†</sup>, tähelepanu häired (3,6%), pearinglus (8,5%), peavalu (5,7%), unisus (2,0%)*</i>
aeg-ajalt	<i>agiteeritus, amneesia, ataksia, koordinatsiooni häired, krambid, ebatavalised mõtted, treemor<sup>†</sup></i>
<b>Silma kahjustused</b>	
aeg-ajalt	<i>ähmane nägemine</i>
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
aeg-ajalt	<i>kohin kõrvus<sup>†</sup>, vertiigo</i>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
aeg-ajalt	<i>õhetus<sup>†</sup></i>
<b>Seedetrakti häired</b>	
sage	<i>kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine</i>
aeg-ajalt	<i>pankreatiit</i>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
sage	<i>aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*, gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine*</i>
aeg-ajalt	<i>äge hepatiit</i>
harv	<i>maksapuudulikkus<sup>††*</sup></i>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
väga sage	<i>lööve (11,6%)*</i>
sage	<i>sügelus</i>
aeg-ajalt	<i>multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom*</i>
harv	<i>fotoallergiline dermatiit<sup>†</sup></i>
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
aeg-ajalt	<i>günekomastia</i>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
sage	<i>väsimus</i>

*\*; †; †† Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik Valitud kõrvaltoimete kirjeldus.*

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Teave turuletulekujärgse kontrolli käigus*

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

‡‡ 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 Stevens-Johnsoni sündroomi esines umbes 0,1%-l patsientidest.

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

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

### *Psühhiaatrilised sümptomid*

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

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

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

### *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.

### *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 tõbe ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

### *Osteonekroos*

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

### **Laboratoorsed näitajad:**

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

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

### *Metaboolsed näitajad*

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

## Lapsed

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

## Muud patsientide erigrupid

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

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

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

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid.

ATC-kood: J05AG03

### Toimemehhanism

Efavirens on HIV-1 NNRTI. Efavirens on mittekonkureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi (PT) inhibiitor ning ta ei inhibeeril 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 ristuuris. 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 pikenemise vahel täheldati positiivset korrelatsiooni. Tulenevalt kontsentratsiooni ja korrigeeritud QT-intervalli vahel olevast seosest on keskmine korrigeeritud QT-intervalli pikenemine 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 ravimipreparaatidest.

### 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 toimeta (viiruste hulk suurenes), hinnati tundlikkust NNRTI-tele. 13 viirusekultuuri, mis olid resistentsed efavirensile, olid resistentsed ka nevirapiinile ja delavirdiinile. Viiel nendest NNRTI-le resistentsetest kultuuridest leiti K103N või valiin-isoleutsiin asendused PT-i positsioonis 108 (V108I). Rakukultuurides säilis kolmel neist efavirensravile mitteallunud isolaatidel tundlikkus efavirensile, samuti olid nad tundlikud nevirapiinile ja delavirdiinile.

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

### ***Kliiniline efektiivsus:***

Efavirensi ei ole uuritud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel CD4 on alla 50 raku/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+ sidovudiini+ lamivudiiniga 1266 patsiendil, kes enne kliinilise uuringu algust ei tohtinud olla saanud ravi efavirensi, lamivudiini, NNRTI ja PI-ga.

Keskmine 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, puuduvaks HIV-RNA väärtuseks üle 50 või üle 400 koopiat/ml puuduvatel 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 koopiat/ml (95% CI <sup>b</sup> )	<50 koopiat/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 koopiat/ml, HIV-RNA näit oli <50 koopiat/ml ja CD4-rakkude hulga algväärtuse keskmise muutuse tingimustes.

Tulemused ravi tõhususe kohta kliinilistes uuringutes ACTG 364 ja 020 on esitatud tabelis 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**

Uuringu number/Ravirežiim <sup>b</sup>	n	%	Ravile alluvus (NC=F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA			Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest	
			(95% CI) <sup>c</sup>	%	(95% CI)	rakku/mm <sup>3</sup>	( $\bar{\sigma}$ ) <sup>d</sup>
Uuring ACTG 364 4 8 nädalat			<500 koopiat/ml		<50 koopiat/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 koopiat/ml		<50 koopiat/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

Uuring AI266922 oli avatud uuring hindamaks SUSTIVA farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis didanosini ja emtritsitabiiniga retroviirusvastast ravi saanud ja mitte saanud lastel. Kolmkümmend seitse patsienti vanuses 3 kuud kuni 6 aastat (mediaan 0,7 aastat) said SUSTIVA-ravi. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 5,88 log<sub>10</sub> koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 1144 rakku/mm<sup>3</sup> ja mediaanne CD4+ protsent oli 25%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 132 nädalat; 27% patsientidest katkestasid ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 57% (21/37) ja 46% (17/37). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 215 rakku/mm<sup>3</sup> ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 6%.

Uuring PACTG 1021 oli avatud uuring hindamaks SUSTIVA farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis didanosini ja emtritsitabiiniga retroviirusvastast ravi mitte saanud lastel. Nelikümmend kolm patsienti vanuses 3 kuud kuni 21 aastat (mediaan 9,6 aastat) said SUSTIVA annuseid. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 4,8 log<sub>10</sub> koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 367 rakku/mm<sup>3</sup> ja mediaanne CD4+ protsent oli 18%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 181 nädalat; 16% patsientidest katkestasid ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 77% (33/43) ja 70% (30/43). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 238 rakku/mm<sup>3</sup> ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 13%.

Uuring PACTG 382 oli avatud uuring hindamaks SUSTIVA farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis nelfinaviiri ja NRTI-ga retroviirusevastast ravi mitte saanud ning NRTI-d saanud lastel. Sada kaks patsienti vanuses 3 kuud kuni 16 aastat (mediaan 5,7 aastat) said SUSTIVA-ravi. Kaheksakümmend seitse protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud retroviirusevastast ravi. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 4,57 log<sub>10</sub> koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 755 rakku/mm<sup>3</sup> ning mediaanne CD4+ protsent oli 30%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 118 nädalat; 25% patsientidest katkestasid ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal

48. nädalal vastavalt 57% (58/102) ja 43% (44/102). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 128 rakku/mm<sup>3</sup> ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 5%.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast ühekordse suukaudse 100...1600 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele saavutati efavirensi maksimaalne plasmakontsentratsioon 1,6...9,1 µM viie tunniga. Annusest sõltuva C<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 efavirensit kord päevas, oli püsikontsentratsiooni korral C<sub>max</sub> 12,9±3,7 µM (29%) [keskmine ± SD (CV)], C<sub>min</sub> 5,6±3,2 µM (57%) ja AUC 184±73 µMh (40%).

### Toidu toime

Tervetele vabatahtlikele 600 mg efavirensi kõvakapslite ühekordsel manustamisel suurenesid kõrge või normaalse rasvasisaldusega toidu tarbimise järgselt AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 22% ja 17% võrreldes manustamisega tühjale kõhule (vt lõik 4.4).

### Biosaadavus kõvakapsli segu toiduga segamisel

Efavirensi AUC tervetel täiskasvanutel, kellele manustati kolme 200 mg efavirensi kõvakapsli sisu segatuna 2 teelusikatäie teatud toiduga (õunapüree, viinamarjamarmelaad, jogurt või laste toidusegu), oli bioekvivalentne efavirensi AUC-ga, kui efavirens manustati terve kapslina ilma toiduta tühja kõhu tingimustes.

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

Efavirens indutseerib CYP3A4 ja CYP2B6, mis omakorda indutseerivad efavirensi enda metabolismi, mis võib olla mõnede patsientide puhul kliiniliselt oluline. Tervetele vabatahtlikele korduvate 200...400 mg päevaste annuste manustamisel 10 päeva jooksul kumuleerus ravim oodatavast vähem

(22...42%) ja poolväärtusaeg lühenes võrreldes üksikannuse manustamisega (vt allpool). On ka näidatud, et efavirens indutseerib UGT1A1. Raltegraviiri (üks UGT1A1 substraat) ekspositsioonid vähenevad efavirensi juuresolekul (vt lõik 4.5, tabel 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%. Muutumatul 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

Efavirensi farmakokineetilisi parameetreid lastel püsikontsentratsioonil prognoositi populatsiooni farmakokineetilise mudeli abil ning need on kokkuvõtvalt esitatud tabelis 5 kaaluvahemike kaupa vastavalt soovitatavatele annustele.

**Tabel 5. Efavirensi (kapslid/kapsli sisu) prognoositav farmakokineetika püsikontsentratsioonil HIV-ga nakatunud laste puhul**

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tavapärase 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 väärarenguid. 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**

#### SUSTIVA 50 mg kõvakapslid

Kapsli sisu: Naatriumlaaurüülsulfaat, Laktoosmonohüdraat, Magneesiumstearaat, Naatriumglükollaattärklis

Kapsli katematerjal: Želatiin, Naatriumlaaurüülsulfaat, Kollane raudoksiid (E172), Titaandioksiid (E171), Ränidioksiid (E551)

Trükitint: Karminhape (E120), Indigokarmiin (E132), Titaandioksiid (E171)

#### SUSTIVA 100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu: Naatriumlaaurüülsulfaat, Laktoosmonohüdraat, Magneesiumstearaat, Naatriumglükollaattärklis

Kapsli katematerjal: Želatiin, Naatriumlaaurüülsulfaat, Titaandioksiid (E171), Ränidioksiid (E551)

Trükitint: Karminhape (E120), Indigokarmiin (E132), Titaandioksiid (E171)

#### SUSTIVA 200 mg kõvakapslid

Kapsli sisu: Naatriumlaaurüülsulfaat, Laktoosmonohüdraat, Magneesiumstearaat, Naatriumglükollaattärklis

Kapsli katematerjal: Želatiin, Naatriumlaaurüülsulfaat, Kollane raudoksiid (E172), Ränidioksiid (E551)

Trükitint: Karminhape (E120), Indigokarmiin (E132), Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

SUSTIVA 50 mg kõvakapslid  
SUSTIVA 100 mg kõvakapslid  
3 aastat.

SUSTIVA 200 mg kõvakapslid  
Pudelid: 3 aastat.  
Blisterpakendid: 2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

SUSTIVA 50 mg kõvakapslid  
Lastekindla polüpropüleenkorgiga kõrgtihedast polüetüleenist pudelid. Igas karbis on 1 pudel 30 kõvakapsliga.

SUSTIVA 100 mg kõvakapslid  
Lastekindla polüpropüleenkorgiga kõrgtihedast polüetüleenist pudelid. Igas karbis on 1 pudel 30 kõvakapsliga.

SUSTIVA 200 mg kõvakapslid  
Lastekindla polüpropüleenkorgiga kõrgtihedast polüetüleenist pudelid. Igas karbis on 1 pudel 90 kõvakapsliga.  
Pakendis on 42x1 kõvakapslit alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

#### Kasutamine lastel

Vähemalt 3-kuustele patsientidele kehakaaluga vähemalt 3,5 kg, kes ei ole võimelised kapslit alla neelama, võib kapsli sisu manustada väikese (1-2 teelusikatäit) toidukogusega, kasutades kapsli eelnevat avamist. Patsiente ja lapse hooldajaid tuleb instrueerida kapslit ettevaatlikult avama, et vältida kapsli sisu maha pudenemist või lendumist. Soovitav on hoida kapslit, kest ülespoole suunatud, tõmmata kapslilt kest ära ning segada kapsli sisu väikeses nõus toidu hulka. Segu tarvitada võimalikult kiiresti ning mitte hiljem kui 30 minutit pärast segamist. Pärast toiduga segatud efavirensi manustamist tuleb uuesti väike kogus (umbes 2 teelusikatäit) toitu tühjas segamiskõõras segada, et ka ravimi jäägid saaks patsiendile manustatud. Pärast efavirensi manustamist ei tohi 2 tunni jooksul süüa.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/110/001 - 004

**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

SUSTIVA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 249,6 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tumekollast värvi, kapslikujulise, tableti mõlemale poolele on trükitud „SUSTIVA“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübiga (HIV-1) nakatunud täiskasvanute, noorukite ja vähemalt 3,5 kg kaaluvate 3-kuuste ja vanemate laste viirusevastane kombinatsioonravi.

SUSTIVA't ei ole piisavalt uuritud kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (CD4-rakkude hulk on <math><50\text{ raku/mm}^3</math> 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 SUSTIVA't sisaldava kombinatsioonravi ebaõnnestumise korral kasutada järgnevalt PI-t sisaldavat kombinatsioonravi.

Kokkuvõtet kliinilistest ja farmakodünaamilistest omadustest vt lõik 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

#### Annustamine

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

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

#### *Täiskasvanud ja üle 40 kg kehakaaluga noorukid*

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

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

## *Annuse kohandamine*

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

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

## Patsientide erigrupid

### *Neerukahjustus*

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

### *Maksakahjustus*

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

### *Lapsed*

Efavirensi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 kuu või kehakaaluga alla 3,5 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Efavirensi soovitatakse võtta, kui kõht on tühi. Pärast efavirensi manustamist koos toiduga tähelepanud 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 abiainete 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, dihüdroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin), kuna efavirensi konkureerimine CYP 3A4-ga võib inhibeerida nende ravimite metabolismi ning kutsuda esile raskeid ja/või eluohtlikke kõrvaltoimeid (nt südame rütmihäired, pikenenud sedatsioon ja hingamisdepressioon) (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine elbasviiri ja grasopreviiriga elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide võimaliku olulise languse tõttu (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 pikenemine 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 hüpomagneseemia.

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.

#### 4.4 Hoiatused 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 tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitabeliga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks (näiteks koos rifampitsiiniga).

Sofosbuviiri/velpatasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Velpatasviiri/sofosbuviiri/voksilapreviiri samaaegne manustamine efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

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.

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 ravimiresistentse viirusetüve tekkevõimaluse tõttu.

#### Nahalööve

Efavirensiga läbi viidud kliiniliste uuringute ajal on tekkinud kerge kuni mõõdukas nahalööve, mis on tavaliselt lahenenud ravi ajal. Antihistamiinikumid ja/või kortikosteroidid võivad parandada ravimi taluvust ja kiirendada lööbe kadumist. Vähem kui 1%-l efavirensiga ravitud haigetest on kirjeldatud raskekujulise lööbe teket (villide, mädase ketenduse ja haavanditega). Multiformse erüteemi ja Stevens-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli 0,1%. Efavirensi manustamine tuleb lõpetada

raskekujulise lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskestast 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 Stevens-Johnsoni sündroom).

### Psühhiaatrilised sümptomid

Efavirensiga ravitud patsientidel on esinenud psüühikahäireid. Eelnevate psüühikahäirete anamneesiga patsientidel on raskete psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise tõenäosus suurem. Eeskätt rasket depressiooni esines sagedamini depressiooni anamneesiga patsientidel. Ravimi müügiloo saamise järgselt on üksikutel kordadel teatatud raskest depressioonist, surmast suitsiidi läbi, luulumõtete tekkest, 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.

### Krambid

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

### Maksa kõrvaltoimed

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

### Toidu mõju

Efavirensi manustamisel koos toiduga võib suureneda 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.

### 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 tõbe ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

## Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

## Osteonekroos

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

## Patsientide erigrupid

### *Maksahaigus*

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

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

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

#### *Neerupuudulikkus*

Efavirensi farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Efavirensi annusest elimineerub 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-kuustel ja vähem kui 3,5 kg kaaluvatel lastel. Seetõttu ei tohi efavirensi anda alla 3-kuustele lastele.

Efavirensi õhukese polümeerikattega tabletid ei sobi lastele, kes kaaluvad vähem kui 40 kg.

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

#### Laktoos

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vivo* on efavirens CYP3A4, CYP2B6 ja UGT1A1 indutseerija. Nende ensüümide substraatideks olevatel ühenditel võivad manustamisel koos efavirensiga olla väiksemad plasmakontsentratsioonid. *In vitro* on efavirens ka CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu võib efavirens esialgu teoreetiliselt põhjustada CYP3A4 substraatide ekspositsiooni suurenemist ning ettevaatlik peab olema kitsa terapeutilise 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 suureneeda selle andmisel koos ravimitega (nt ritonaviiriga) või toiduga (nt greibimahlaga), 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).

### *Elbasviir/grasopreviir*

Efavirensi samaaegne manustamine elbasviiri/grasopreviiriga on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviiri/grasopreviiri suhtes. See kadumine tuleneb elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest CYP3A4 indutseerimise tõttu (vt lõik 4.3).

### *Naistepunaürt (*Hypericum perforatum*)*

Efavirensi manustamine koos naistepunaürdi või naistepunaürti sisaldavate taimsete preparaatidega on vastunäidustatud. Naistepunaürdi samaaegsel manustamisel võib efavirensi plasmakontsentratsioon väheneda, mille põhjuseks on ravimi metabolismis osalevate ensüümide ja/või 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 suurened ja efavirensi annus võib vajada korrigeerimist. Naistepuna indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

## Muud koostoimed

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

**Tabel 1: Koostoimed efavirensi ja teiste ravimite vahel täiskasvanutel**

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C <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 öhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C <sub>min</sub> vähenemine võib ebasoodsalt mõjutada atasanaviiri efektiivsust. ** varasema võrdluse põhjal	
Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg kaks korda päevas*/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)  *väiksem soovitatud annustest; sarnaseid tulemusi eeldatakse soovitatud annustest.	Darunaviir: AUC: ↓ 13% C <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 inhibeering)	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.



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/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.
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.	Efavirensi manustamisel koos indinaviiri või indinaviiri/ritonaviiriga ei ole vaja annust muuta.  Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
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.

<b>Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)</b>	<b>Toime ravimite sisaldusele AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega<sup>a</sup> (mehhanism)</b>	<b>Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega</b>
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.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Ritonaviir/efavirens (500 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Ritonaviir: Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33) Õhtune AUC: ↔ Hommikune C <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.
Sakvinaviir/ritonaviir/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta ülalpool. Efavirensi kasutamine koos sakvinaviiri kui ainsa proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.
<b>CCR5 antagonistid</b>		
Maraviroc/efavirens (100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38...↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37...↓ 62) Efavirensi kontsentratsiooni ei ole mõõdetud, efekti ei ole oodata.	Vaata maraviroci 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.

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>Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d) ja mittenukleeosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</b>		
NRTI-d/efavirens	Spetsiifilisi koostoimeuuringuid 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.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
NNRTI-d/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna kahe NNRTI kasutamine ei ole efektiivsuse ja ohutuse osas kasulikuks osutunud, ei ole soovitatav efavirensi manustamine koos mõne teise NNRTI-ga.
<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 vähenevad botsepreviiri miinimumkontsentratsioonid plasmas. Plasmas täheldatud botsepreviiri miinimumkontsentratsioonide vähenemise kliinilist tähendust ei ole otseselt hinnatud.
Telapreviir/efavirens (1125 mg iga 8 tunni järel/600 mg üks kord ööpäevas)	Telapreviir (vastavalt 750 mg iga 8 tunni järel): AUC: ↓ 18% (↓ 8...↓ 27) C <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.

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
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.
Sofosbuviiir/velpatasviir	↔sofosbuviiir ↓velpatasviir ↔efavirens	Sofosbuviiiri/velpatasviiri samaaegne manustamine efavirensiga põhjustas velpatasviiri süsteemse kontsentratsiooni vähenemist (ligikaudu 50%). Velpatasviirile avalduva toime mehhanismiks on CYP3A ja CYP2B6 indutseerimine efavirensi poolt. Sofosbuviiiri/velpatasviiri koosmanustamine efavirensiga ei ole soovitatav. Lisainfo saamiseks lugege teavet sofosbuviiiri/velpatasviiri määramise kohta.
Velpatasviir/sofosbuviiir/voksilapreviir	↓velpatasviir ↓voksilapreviir	Velpatasviiri/sofosbuviiiri/voksilapreviiri samaaegne manustamine efavirensiga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada velpatasviiri ja voksilapreviiri kontsentratsioonide vähenemist. Lisainfo saamiseks lugege teavet velpatasviiri/sofosbuviiiri/voksilapreviiri määramise kohta.

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
Proteaasi inhibiitor: elbasviir/grasopreviir	↓elbasviir ↓grasopreviir ↔efavirens	Efavirensi samaaegne manustamine elbasviiri/grasopreviiriga on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada virooloogilise ravivastuse kadumist elbasviiri/grasopreviiri suhtes. Seda kadumist põhjustab elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide oluline vähenemine CYP3A4 indutseerimise tõttu. Lisainfo saamiseks lugege teavet elbasviiri/grasopreviiri määramise kohta.
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.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Klaritromütsiin/efavirens (500 mg iga 12 tunni järel/400 mg üks kord päevas)	Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46) C <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.

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>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 talutavust ja virooloogilist ravivastust (vt lõik 5.2). Rifampitsiini (sh 600 mg)annust ei ole vaja muuta.
<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) (ittrakonasooli kontsentratsiooni langus: CYP3A4 indutseerimine) Hüdroksüittrakonasool: 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.
Posakonasoole/efavirens --/400 mg üks kord päevas	Posakonasoole: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G indutseerimine)	Posakonasoole ja efavirensi samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riski.

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>Vorikonasool/efavirens (200 mg kaks korda päevas/400 mg üks kord päevas)</p> <p>Vorikonasool/efavirens (400 mg kaks korda päevas/300 mg üks kord päevas)</p>	<p>Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Vorikonasool: AUC: ↓ 7% (↓ 23...↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1...↑ 53) *</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6...↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔ **</p> <p>*võrreldes ainult 200 mg manustamisega kaks korda päevas ** võrreldes ainult 600 mg manustamisega üks kord päevas (oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)</p>	<p>Kui efavirensi manustatakse koos vorikonasooliga, peab vorikonasooli säilitusannust suurendama 400 mg-ni kaks korda päevas ja efavirensi annust vähendama 50%, st 300 mg-ni üks kord päevas. Kui ravi vorikonasooliga lõpetatakse, tuleb uuesti kasutusele võtta efavirensi esialgne annus.</p>
<p>Flukonasool/efavirens (200 mg üks kord päevas/400 mg üks kord päevas)</p>	<p>Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.</p>	<p>Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.</p>
<p>Ketokonasool ja teised imidasooli tüüpi seentevastased ravimid</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p>	<p>Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.</p>
<p><b>Malaariavastased ained</b></p>		
<p>Artemeeter/lumefantriin/ Efavirens (20/120 mg tablett, 3 päeva jooksul 6 annust, iga annusega 4 tabletti/ 600 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Artemeeter: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Dihüdroartemisiniin: AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>(CYP3A4 indutseerimine)</p>	<p>Kuna artemeetri, dihydroartemisiniini või lumefantriini vähenenud kontsentratsioon võib põhjustada malaariavastase toime vähenemist, on soovitatav ettevaatus efavirensi koosmanustamisel artemeetri/lumefantriini tablettidega.</p>
<p>Atovakvoon ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg üksikannus/600 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atovakvoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62...↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20...↓ 61)</p> <p>Proguaniil: AUC: ↓ 43% (↓ 7...↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Atovakvooni ja proguaniili samaaegset manustamist efavirensiga tuleb vältida.</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
<b>Antihelmintikumid</b>		
Prasikvanteel/efavirens või ritonaviir (ühekordne annus)	Prasikvanteel: AUC: ↓ 77%	Efavirensi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav prasikvanteeli plasmakontsentratsiooni olulise vähenemise tõttu, mis võib kaasa tuua ravi ebaõnnestumise riski, sest efavirens kiirendab metaboliseerumist maksas. Juhul kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, tuleb kaaluda prasikvanteeli annuse suurendamist.
<b>MAO HAPPESUST VÄHENDAVALD 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.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
Varfariin/efavirens Atsenokumarool/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensi toimel võib suurened või väheneda varfariini või atsenokumarooli plasmakontsentratsioon ja toime.	Vajalikuks võib osutada varfariini või atsenokumarooli annuse korrigeerimine.



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>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 suureneda fenütoiini, fenobarbitaali ja teiste antikonvulsantide (mis on CYP450 isoensüümide substraadid) plasmakontsentratsioon.	Kui efavirensi manustatakse koos antikonvulsandiga, mis on CYP450 isoensüümide substraat, tuleb perioodiliselt määrata antikonvulsandi sisaldust.
Valproehape/efavirens (250 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Puudub kliiniliselt oluline toime efavirensi farmakokineetikale. Piiratud andmed näitavad, et puudub kliiniliselt oluline toime valproehappe farmakokineetikale.	Efavirensi annust ei ole vaja muuta. Patsiente tuleb jälgida krambivastase toime suhtes.
Vigabatriin/efavirens Gabapentiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest vigabatriin ja gabapentiin erituvad ainult muutumatul kujul uriiniga ning ei ole tõenäoline, et nad konkureeriks efavirensiga samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniteede pärast.	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta.
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<b>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)</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.

<b>Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)</b>	<b>Toime ravimite sisaldusele AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega<sup>a</sup> (mehhanism)</b>	<b>Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega</b>
Paroksetiin/efavirens (20 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Fluoksetiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna fluoksetiinil on paroksetiiniga sarnane metaboolne profiil, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, on fluoksetiini puhul oodata sarnast koostoimete puudumist.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<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 kohendada.
<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.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
<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 olulisteks.	Diltiaseemi annuse korrigeerimisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt diltiaseemi ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.

<b>Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)</b>	<b>Toime ravimite sisaldusele AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega<sup>a</sup> (mehhanism)</b>	<b>Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega</b>
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>LIPIDIDESISALDUST 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.
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.	Kumbagi 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>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Suukaudsed: Etinüülöstradiool+norgestimaat/efavirens (0,035 mg+0,25 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Etinüülöstradiool: 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-medroksüprogesteroonsetaat (DMPA)/efavirens (150 mg i.m. DMPA ühekordne annus)	3-kuulises ravimite koostoimeuuringus ei leitud MPA farmakokineetiliste näitajate olulisi erinevusi efavirensi sisaldavat retroviirusevastast ravi saanud ja retroviirusevastast ravi mitte saanud isikutel. Sarnaseid tulemusi saadi ka teiste uurijate poolt, kuigi teises uuringus oli MPA plasmakontsentratsioon varieeruvam. Mõlemas uuringus püsis efavirensi ja DMPA-d saanud isikutel plasma progesteroonisisaldus madal, mis on kooskõlas ovulatsiooni pärssimisega.	Väheste olemasolevate andmete tõttu tuleb lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Implanteeritavad: Etonogestreel/efavirens	Oodata võib etonogestreeli ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Müügiloa saamise järgselt on efavirensiga ravitud patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud etonogestreeliga kontratseptsiooni ebaõnnestumist.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
<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).

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>MITTEOPIOIDSED ANALGEETIKUMID</b>		
Metamisool/efavirens	Efavirensi samaaegsel manustamisel koos metamisooliga, mis on ravimi metabolismis osalevate ensüümide, sealhulgas CYP2B6 ja CYP3A4, indutseerija, võib efavirensi plasmakontsentratsioon väheneda koos võimaliku kliinilise efektiivsuse vähenemisega.	Soovitav on olla ettevaatlik metamisooli manustamisel koos efavirensiga; kliinilist ravivastust ja/või ravimi sisaldust tuleb asjakohaselt jälgida.
<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 ärajäämanähtusid. 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 nakkusetä ja HIV-nakkusega isikute uriiniproovidest. Sellistel juhtudel on soovitatav kinnitav testimine spetsiifilisema meetodiga nagu gaasikromatograafia või massispektrometria.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Alati tuleb rasedumise vastu kasutada barjäärimeetodit koos teiste rasedumisvastaste meetoditega (nt suukaudsed või teised hormonaalsed kontratseptiivid, vt lõik 4.5). Efavirensi pika poolväärtusaja tõttu on soovitatav usaldusväärsete rasedumisvastaste 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 neuraaloru 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 tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava fikseeritud annusega kombinatsioonitabeli kasutamisel on teatatud kahest lisajuhust (1 prospektiivne ja 1 retrospektiivne), mille puhul esinesid neuraaloru defektid. Põhjuslikku seost nende juhtude ja efavirensi kasutamise vahel ei ole kindlaks tehtud ning ühisnimetaja nende tekkeks on teadmata. Kuna neuraaloru defektid tekivad loote arengu esimese 4 nädala jooksul (mil neuraaloru sulgub), puudutab see võimalik oht naise, 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 elussündi. Ühel lapsel kirjeldati neuraaloru defekti ning teiste väärarengute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV negatiivsetel kontrollisikutel täheldatuga. Neuraaloru 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 last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

## 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 järglast (annustes kuni 200 mg kaks korda päevas). Efavirensi saanud emaste rottide järglaste reproduktsioonivõime ei muutunud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Efavirensi on uuritud enam kui 9000 haigel. 1008 täiskasvanud patsiendil, kes said kontrollitud kliinilistes uuringutes 600 mg efavirensi kombineerituna PI-te ja/või NRTI-tega, esines sagedamini (vähemalt keskmise raskusastmega ja vähemalt 5% patsientidest) nahalöövet (11,6%), pearinglust (8,5%), iiveldust (8,0%), peavalu (5,7%) ja väsimust (5,5%). Kõige märgatavamateks efavirensiga seostavatest kõrvaltoimetest nimetati nahalöövet ja närvisüsteemi sümptomeid. Närvisüsteemi sümptomid ilmnevad tavaliselt varsti pärast ravi alustamist ja üldjuhul taanduvad esimese 2...4 nädala

järel. Efavirensiga ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulisi nahareaktsioone, nagu Stevens-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem; psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid, kaasa arvatud rasket depressiooni, surma enesetapu läbi ja psühhositaolist käitumist ning krampe. Efavirensi manustamisel koos toiduga võib suureneeda efavirensi mõju, mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.4).

Efavirensit sisaldava ravi pikaajalist ohutusprofiili hinnati kontrollitud kliinilises uuringus (006), kus patsiendid said efavirensit + zidovudiini+ lamivudiini (n=412, keskmine ravi kestus 180 nädalat), efavirensit + 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 ohutusosalaste probleemidega.

#### *Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul*

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

<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>psühhos</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>
<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</i> <sup>‡‡*</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
väga sage	lööve (11,6%)*
sage	sügelus
aeg-ajalt	multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom*
harv	<i>fotoallergiline dermatiit</i> <sup>‡</sup>
<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 Stevens-Johnsoni sündroomi esines umbes 0,1%-l patsientidest.

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

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

### *Psühhiaatrilised sümptomid*

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

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

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

### *Närvisüsteemi sümptomid*

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

Närvisüsteemi sümptomid tekivad tavaliselt esimese 1...2 ravipäeva jooksul ja lahenevad üldjuhul 2...4 nädalaga. Ühes tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus tekkis närvisüsteemi sümptom keskmiselt 1 tund pärast annuse manustamist ning kestis ligikaudu 3 tundi. Närvisüsteemi sümptomid võivad 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.

### *Maksapuudulikkus*

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

### *Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom*

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

### *Osteonekroos*

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

### *Laboratoorsed näitajad*

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

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

### *Metaboolsed näitajad*

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

### Lapsed:

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

### Muud patsientide erigrupid

Maksaensüümid hepatiit B või C kaasinfectsiooniga patsientidel: kliinilise uuringu 006 pikaajalistest andmetest 137 patsienti, kelle ravi sisaldas efavirensi (keskmine ravi kestus 68 nädalat) ja 84 kontrollrühma patsienti (keskmine ravi kestus 56 nädalat) olid seroposiitvused sõeluuringus B-hepatiidi (pinnaantigeen positiivne) ja/või C-hepatiidi (C-hepatiidi antikeha positiivne). Uuringus 006 osalenud kaasinfectsiooniga patsientide hulgast esines ASAT aktiivsuse suurenemine rohkem kui 5 korda normi ülempiirist 13%-l efavirensiga ravitud patsientidest ja 7%-l kontrollrühma patsientidest ning ALAT aktiivsuse suurenemine rohkem kui 5 korda normi ülempiirist vastavalt 20%-l ja 7%-l.

Kaasinfektsiooniga patsientide seas katkestasid maksa häirete tõttu uuringu 3% efavirensiga ravitud ja 2% kontrollrühma patsientidest (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

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

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, mitte-nukleosiidsed 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 ristuuris. 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 pikenemise vahel täheldati positiivset korrelatsiooni. Tulenevalt kontsentratsiooni ja korrigeeritud QT-intervalli vahel olevast seosest on keskmine korrigeeritud QT-intervalli pikenemine 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 viroloogiliselt ebaõnnestus, leiti nimetatud mutatsioon. Harvem leiti PT asendusi positsioonides 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 või 225 ja sageli ainult kombinatsioonis K103N-ga.

Efavirensiresistentsusega seotud aminohapete asendus PT-s ei sõltunud teistest samaaegselt kasutatavatest viirusevastastest 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 toimeta (viiruste hulk suurenes), hinnati tundlikkust NNRTI-tele. 13 viirusekultuuri, mis olid resistentsed efavirensile, olid resistentsed ka nevirapiinile ja delavirdiinile. Viiel nendest NNRTI-le resistentsetest kultuuridest leiti K103N või valiin-isoleutsiin asendused PT-i positsioonis 108 (V108I). Rakukultuurides säilis kolmel neist efavirensravile mitteallunud isolaatidel tundlikkus efavirensile, samuti olid nad tundlikud nevirapiinile ja delavirdiinile.

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

### Kliiniline efektiivsus:

Efavirensi ei ole uuritud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel CD4 on alla 50 raku/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.

Keskmine CD4-rakkude hulga algväärtus oli 341 raku/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 2. Ravile alluvuse analüüsides (uuringu katkestaja võrdub ravile mitteallunud [*non-completer= failure*, NC=F]) määrati haigetel, kes katkestasid uuringu mistahes põhjusel varem või kellel puudus HIV-RNA uuringu vastus, kuid sellele eelnev või järgnev uuring oli ülalpool määratavuse piiri, puudevaks HIV-RNA väärtuseks üle 50 või üle 400 koopia/ml puudevatel ajahetkedel.

**Tabel 2. 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 3. Kliiniliste uuringute ACTG 364 ja 020 tulemused**

		Ravile alluvus (NC=F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA				Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest	
Uuringu number/Ravirežiim <sup>b</sup>	n	% (95% CI <sup>c</sup> )	% (95% CI)		rakku/mm <sup>3</sup>	( $\bar{\sigma}$ <sup>d</sup> )	
Uuring ACTG 364 4 8 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-pöörtranskriptaasi 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

Uuring AI266922 oli avatud uuring hindamaks SUSTIVA farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis didanosini ja emtritsitabiiniga retroviirusvastast ravi saanud ja mitte saanud lastel. Kolmkümmend seitse patsienti vanuses 3 kuud kuni 6 aastat (mediaan 0,7 aastat) said SUSTIVA-ravi. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA  $5,88 \log_{10}$  koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 1144 rakku/mm<sup>3</sup> ja mediaanne CD4+ protsent oli 25%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 132 nädalat; 27% patsientidest katkestasid ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 57% (21/37) ja 46% (17/37). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 215 rakku/mm<sup>3</sup> ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 6%.

Uuring PACTG 1021 oli avatud uuring hindamaks SUSTIVA farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis didanosini ja emtritsitabiiniga retroviirusvastast ravi mitte saanud lastel. Nelikümmend kolm patsienti vanuses 3 kuud kuni 21 aastat (mediaan 9,6 aastat) said SUSTIVA annuseid. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 4,8  $\log_{10}$  koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 367 rakku/mm<sup>3</sup> ja mediaanne CD4+ protsent oli 18%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 181 nädalat; 16% patsientidest katkestasid ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 77% (33/43) ja 70% (30/43). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 238 rakku/mm<sup>3</sup> ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 13%.

Uuring PACTG 382 oli avatud uuring hindamaks SUSTIVA farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis nelfinaviiri ja NRTI-ga retroviirusevastast ravi mitte saanud ning NRTI-d saanud lastel. Sada kaks patsienti vanuses 3 kuud kuni 16 aastat (mediaan 5,7 aastat) said SUSTIVA-ravi. Kaheksakümmend seitse protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud retroviirusevastast ravi. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 4,57  $\log_{10}$  koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 755 rakku/mm<sup>3</sup> ning mediaanne CD4+ protsent oli 30%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 118 nädalat; 25% patsientidest katkestasid ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 57% (58/102) ja 43% (44/102). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 128 rakku/mm<sup>3</sup> ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 5%.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

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

### Toidu toime

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

## Jaotumine

Efavirens seondub suures ulatuses plasmavalkudega (99,5...99,75%), peamiselt albumiiniga. HIV-1 infektsiooniga haigetel (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 suurendada 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*

Efavirensi farmakokineetilisi parameetreid lastel prognoositi püsikontsentratsioonil populatsiooni farmakokineetilise mudeli abil ning need on kokkuvõtvalt esitatud tabelis 4 kaaluvahemike kaupa, mis vastavad soovitatavatele annustele.

**Tabel 4. Efavirensi (kapslid/kapsli puiste) prognoositav farmakokineetika püsikontsentratsioonil HIV-ga nakatunud laste puhul**

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

### 5.3 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 võrdväärseid inimestel saavutatuga, leiti 3 lootel/vastsündinul 20-st vääraarenguid. 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

#### Tableti sisu

Kroskarmelloosnaatrium

Mikrokristalne tselluloos

Naatiumlaurüülsulfaat

Hüdroksüpropüülselluloos

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat



Õhuke polümeerikate  
Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400  
Kollane raudoksiid (E172)  
Karnaubavaha

Trükitint  
Hüpromelloos (E464)  
Propüleenglükool  
Karminhape (E120)  
Indigokarmiin (E132)  
Titaandioksiid (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Pakend milles on 30 x 1 või mitmikpakend, milles on 90 (3 karpi milles igas 30 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti alumiinium/PVC perforeeritud üheannuselises blisteris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/110/008 – pudel  
EU/1/99/110/009 – blister  
EU/1/99/110/010 – blister

## **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 Ravimiameti 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(te) tootja(te) nimi ja aadress

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ühendkuningriik

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **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 JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED  
PUDELPAKENDI VÄLISKARBI JA ETIKETI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 50 mg kõvakapslid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

See sisaldab: laktoosmonohüdraati. Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit

**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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/110/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

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

SUSTIVA 50 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp

PC:

SN:

<NN: >



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**PUDELPAKENDI VÄLISKARBI JA ETIKETI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 100 mg kõvakapslid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

See sisaldab: laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit

**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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/110/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

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

SUSTIVA 100 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp

PC:

SN:

<NN: >

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELPAKENDI VÄLISKARBI JA ETIKETI TEKST  
BLISTERPAKENDI VÄLISKARBI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 200 mg kõvakapslid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

See sisaldab: laktoosmonohüdraati. Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 kõvakapslit – pudel  
42x1 kõvakapslit – blister

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/110/003 – pudel  
EU/1/99/110/004 – blister

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

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

SUSTIVA 200 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp

PC:

SN:

<NN: >

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 200 mg kõvakapslid  
efavirens

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELPAKENDI VÄLISKARBI JA ETIKETI TEKST  
VÄLISKARBI TEKST BLISTERPAKENDILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

See sisaldab: laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Pudel:  
30 õhukese polümeerikattega tabletti

Blister:  
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

Pudel  
EU/1/99/110/008

Blister  
EU/1/99/110/009

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

SUSTIVA 600 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp

PC:

SN:

<NN: >

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARBI TEKST MITMIKBLISTERPAKENDILE (KOOSBLUE BOX'IGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab: efavirensi 600 mg.

**3. ABIAINED**

Sisaldab: laktoosmonohüdraati. Lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 90 (3 karpi, milles igas 30 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/110/010:

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

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

SUSTIVA 600 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp

PC:

SN:

<NN: >

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTERPAKENDI VAHEKARBI TEKST, MITMIKPAKENDI OSA (ILMA *BLUE BOX*ITA)  
30 X 1 TABLETTI**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

**3. ABIAINED**

See sisaldab: laktoosmonohüdraati. Lisainfo saamiseks vaadake pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
Osa 3-karbilisest pakendist, iga karp koosneb 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletist. Ei müüda eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/110/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

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

SUSTIVA 600 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp

PC:

SN:

<NN: >

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

SUSTIVA 600 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid  
efavirens

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### SUSTIVA 50 mg kõvakapslid (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 SUSTIVA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SUSTIVA võtmist
3. Kuidas SUSTIVA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SUSTIVA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

SUSTIVA, mis sisaldab toimeainena efavirensi, on retroviirusevastaste ravimite hulka kuuluv mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor. Ta on **retroviiruste vastane ravim, mis võitleb inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1)** nakkuse vastu, vähendades viiruse hulka veres. Seda kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 3 kuud ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 3,5 kg.

Arst määras teile SUSTIVA't, kuna teil on HIV-nakkus.

SUSTIVA 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 SUSTIVA võtmist

##### Ärge võtke SUSTIVA't

- **kui olete efavirensi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.** Küsimuste korral pöörduge arsti või apteekri poole.
- **kui teil on raske maksahaigus.**
- **kui 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 Sustiva“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepридиil** (kasutatakse südamehaiguse raviks);
  - **tsisapriid** (kasutatakse kõrvetiste raviks);

- **tungaltera alkaloidid** (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (kasutatakse migreeni ja kobarpeavalude raviks);
- **midasolaam või triasolaam** (kasutatakse une soodustamiseks);
- **pimosiid, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
- **elbasviir või grasopreviir** (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral).
- **flekainiid, metoprolool** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid**;
- **teatud malaariavastased ravimid**;
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks).

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SUSTIVA võtmist pidage nõu oma arstiga.

- SUSTIVA't **peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi SUSTIVA'ga, kuna teie varasem ravi ei takistanud viiruse paljunemist, siis samal ajal peaksite alustama ravi lisaks veel ühe ravimiga.
- See ravim ei ravi HIV-nakkust täielikult välja ning teil võivad tekkida HIV-infektsiooniga seotud nakkused ja haigestumised selle ravi ajal.
- SUSTIVA-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 fenütüiin. Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, võib arst kontrollida krambivastase ravimi sisaldust teie veres tagamaks, et see ei ole SUSTIVA toimel muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
  - **kui teil on varem esinenud maksahaigus, kaasa arvatud aktiivset kroonilist hepatiiti.** Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi, on suurem risk raskete ja võimalikult eluohtlike maksaprobleemide tekkeks. Arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida teie maksatalitlust või viia teid üle mõnele teisele ravimile. **Kui teil on raske maksahaigus, ei tohi te SUSTIVA't võtta** (vt lõik 2 *Ärge võtke SUSTIVA't*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikennemiseks**
- **Pärast SUSTIVA-ravi alustamist pidage silmas järgmist:**
  - **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebaharilikud unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1 või 2 ravipäeva jooksul ning taanduvad tavaliselt esimese 2...4 nädalaga.

- **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage SUSTIVA võtmine ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks SUSTIVA-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

SUSTIVA ei ole soovitatav alla 3-kuustele või vähem kui 3,5 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### Muud ravimid ja SUSTIVA

**SUSTIVA't ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Ärge võtke SUSTIVA't“. 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.

SUSTIVA1 võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda SUSTIVA 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 SUSTIVA'ga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka SUSTIVA's sisalduv toimeaine.



- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir, glezapreviir/pibrentasviir.
- **Ravimid bakteriaalsete infektsioonide,** sealhulgas tuberkuloosi ja AIDSiiga seotud *Mycobacterium avium* kompleksi **raviks:** klaritromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin. Arst võib kaaluda annuse muutmist või mõne teise antibiootikumi määramist. Lisaks võib arst määrata SUSTIVA't suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. SUSTIVA võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada SUSTIVA sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. SUSTIVA võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. SUSTIVA võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
  - **Parasiidinakkuste ravimid:** prasikvanteel. SUSTIVA võib vähendada prasikvanteeli sisaldust veres. Kui võtate neid ravimeid koos, võib arst vajaduse korral soovitada prasikvanteeli annuse suurendamist.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. SUSTIVA võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaniil. SUSTIVA võib vähendada atovakvooni ja proguaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. SUSTIVA võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda SUSTIVA toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. SUSTIVA 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.
- **Metamisool** on ravim, mida kasutatakse valu või palaviku raviks.
- **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 SUSTIVA võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): SUSTIVA-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). SUSTIVA toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus.

Rasedused on tekkinud SUSTIVA't võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas SUSTIVA-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.

### **SUSTIVA koos toidu ja joogiga**

SUSTIVA võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Ravi ajal SUSTIVA'ga tuleb vältida greibimahla tarbimist.

### **Rasedus ja imetamine**

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

**Kui te võite SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi lõppu.

**Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, siis tohib SUSTIVA't 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 SUSTIVA'i või efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldavat kombinatsioonravimit raseduse ajal, võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse ja muid diagnostilisi uuringuid teie lapse arengu jälgimiseks.

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

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

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

**SUSTIVA sisaldab laktoosi iga 600 mg päevaannuse kohta.**

Kui arst on teile rääkinud, et teil on mõningate suhkrute suhtes talumatus, siis enne selle ravimi kasutamist võtke ühendust oma arstiga.

### 3. Kuidas SUSTIVA't võtta

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

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

#### Kasutamine lastel ja noorukitel


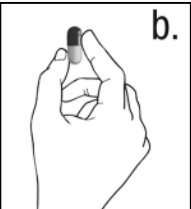
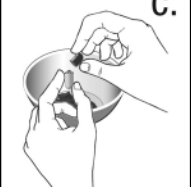


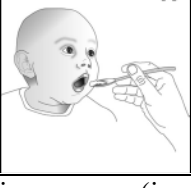
- SUSTIVA 50 mg kõvakapsleid võivad võtta lapsed ja noorukid, kes on vähemalt 3-kuused, kehakaaluga vähemalt 3,5 kg, kes on võimelised kõvakapslit alla neelama. Laste jaoks, kes kõvakapslit alla neelata ei suuda, võib kapsli sisu segada väikese toidukogusega.
- Lastel ja noorukitel arvutatakse annus kehakaalu järgi ja ravimit manustatakse üks kord päevas järgmiselt:

Kehakaal (kg)	SUSTIVA annus (mg)	Manustatavate kapslite või tablettide arv ja tugevus
3,5 kuni < 5	100	üks 100 mg kapsel
5 kuni < 7,5	150	üks 100 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
7,5 kuni < 15	200	üks 200 mg kapsel
15 kuni < 20	250	üks 200 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
20 kuni < 25	300	kolm 100 mg kapslit
25 kuni < 32,5	350	kolm 100 mg kapslit + üks 50 mg kapsel
32,5 kuni < 40	400	kaks 200 mg kapslit
≥ 40	600	üks 600 mg tablett VÕI kolm 200 mg kapslit

Laste puhul, kes ei ole võimelised kapsleid alla neelama võib arst soovitada kõvakapsel avada ja segada kapsli sisu väikese (1-2 tl) toidukogusega (näiteks jogurtiga). Kapslit tuleb avada ettevaatlikult, et vältida kapsli sisu mahapudenemist või lendumist. Hoidke kapslit, kest ülespoole suunatud, ja tõmmake kapsli kest ära. Segage väikeses nõus kapsli sisu toiduga. Andke segu lapsele võimalikult kiiresti, mitte hiljem kui 30 minutit pärast segamist. Jälgige, et laps sööks ära kogu segu. Lisage tühja segamishõlmele uuesti väike kogus (umbes 2 teelusikatäit) toitu, segage hästi, et ka ravimi jäägid saaksid nõu küljest eemaldatud ning andke kogu segu lapsele. Pärast ravimi manustamist ei tohi lapsele 2 tunni jooksul süüa anda. Arst võib soovitada seda meetodit ka SUSTIVA't manustavatele täiskasvanutele, kes ei saa kapsleid alla neelata.

#### Kapsli avamise juhised:

1	Vältige igapäevase SUSTIVA annuse manustamist 1 tunni jooksul pärast toitmist või einet.
2	Peske ning kuivatage oma käed enne ning pärast kapsli avamist.
3	Valige pehme toit, mis lapsele meeldib. Pehme toit on näiteks õunapüree, viinamarjamarmelaad, jogurt või laste toidusegu. Maitse-eelistuse uuringus sai viinamarjamarmelaadiga segatud SUSTIVA kõige kõrgema hinnangu.

4	Pange 1-2 teelusikatäit toitu väikesesse anumasse (joonis a).	
5	<b>SUSTIVA kapsleid tuleb avada ettevaatlikult toiduanuma kohal, nagu kirjeldatud sammudes 6-7, et vältida kapsli sisu mahapudenemist.</b>	
6	Hoides käsi anuma kohal, hoidke kapslit, kest ülespoole suunatud (vt joonis b).	
7	Eemaldage kest ettevaatlikult kapsli kehast (joonis c).	
8	Puistage kapsli sisu toidu sisse (joonis d).	
9	Kui päevane annus on suurem kui üks kapsel, järgige samme 5-8 iga kapsli puhul. <b>Ärge</b> lisage rohkem toitu.	
10	Segage kapsli sisu toiduga (joonis e).	
<b>Punktid 11-14 tuleb sooritada 30 minuti jooksul pärast segamist:</b>		
11	Söötke toidu ja kapsli sisu segu lapsele, veendudes, et ta sööb ära terve koguse (joonis f).	
12	Lisage veel väike kogus (ligikaudu 2 teelusikatäit) toitu tühja segamisanumasse (joonis a).	
13	Segage, veendumaks, et ravimit pole enam kaussi jäänud (joonis e).	
14	Söötke lapsele uuesti terve kogus (joonis f).	
15	<b>Ärge andke lapsele 2 tunni jooksul lisatoitu.</b>	

### **Kui te võtate SUSTIVA't rohkem kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate SUSTIVA't võtta**

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

### **Kui te lõpetate SUSTIVA võtmise**

**Kui SUSTIVA 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 SUSTIVA või teiste samaaegselt kasutatavate ravimite või HIV-nakkuse poolt.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse 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 SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini SUSTIVA'ga ravitud lastel.

Närvisüsteemi vaevused esinevad rohkem ravi alustamisel ja vähenevad üldiselt esimeste nädalate jooksul. Ühes uuringus tekkisid närvisüsteemi sümptomid tihti esimese 1...3 tunni jooksul peale annuse võtmist. Kui teil esinevad mõned kõrvalnähud, siis arst võib soovitada teil SUSTIVA't võtta õhtuti enne magama heitmist tühjale kõhule. Mõnel patsiendil võib tekkida raskemaid sümptomeid, mis mõjutavad meeleolu ja selget mõtlemist. Osad patsiendid on sooritanud enesetapu. Need probleemid esinevad sagedamini patsientidel, kellel on varem esinenud vaimuhaigusi. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad SUSTIVA 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, krambid, ebatavalised mõtted
- ähmane nägemine
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo)
- kõhunäärmepõletikust tingitud kõhuvalu

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom)
- naha või silmavalgete kollasus, sügelus või kõhuvalu, mida põhjustab maksapõletik
- rindade suurenemine meestel
- vihane käitumine, meeleolu muutused, asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole tegelikult olemas (hallutsinatsioonid), mania (psüühikahäire, mida iseloomustavad üliaktiivsuse, üleva meeleolu või ärrituvuse episoodid), paranoia, enesetapumõtted, katatonia (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 maksahaiguseeta patsientide kohta.
- seletamatu ahastustunne, mis ei ole seotud hallutsinatsioonidega, kuid võib olla keeruline mõelda selgelt ja mõistlikult
- enesetapp

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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

## **5. Kuidas SUSTIVA't 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 visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. LISAINFO**

### **Mida SUSTIVA sisaldab**

- Üks SUSTIVA kõvakapsel sisaldab toimeainena 50 mg efavirensi.
- Abiaineteks kõvakapslis olevas pulbris on naatriumlaaurüülsulfaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat ja naatriumglükolaattärklis.
- Kapsli katematerjal sisaldab želatiini, naatriumlaaurüülsulfaati, raudoksiidi (E 172), titaandioksiidi (E171) ja ränidioksiidi (E 551).
- Kapsli märgistamiseks kasutatud trükitint sisaldab karmiinhapet (E120), indigokarmiini (E132) ja titaandioksiidi (E171).

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

SUSTIVA 50 mg kõvakapslid on saadaval 30 kapslit sisaldavates pudelites.

**Müügiloa hoidja**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

**Tootja**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itaalia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ühendkuningriik

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Saksamaa

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

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### SUSTIVA 100 mg kõvakapslid (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 SUSTIVA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SUSTIVA võtmist
3. Kuidas SUSTIVA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SUSTIVA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

SUSTIVA, mis sisaldab toimeainena efavirensi, on retroviirusevastaste ravimite hulka kuuluv mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor. Ta on **retroviiruste vastane ravim, mis võitleb inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1)** nakkuse vastu, vähendades viiruse hulka veres. Seda kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 3 kuud ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 3,5 kg.

Arst määras teile SUSTIVA't, kuna teil on HIV-nakkus.

SUSTIVA 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 SUSTIVA võtmist

Ärge võtke SUSTIVA't

- **kui olete efavirensi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.** Küsimuste korral pöörduge arsti või apteekri poole.
- **kui teil on raske maksahaigus.**
- **kui 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 Sustiva“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepридиil** (kasutatakse südamehaiguse raviks);
  - **tsisapriid** (kasutatakse kõrvetiste raviks);



- **tungaltera alkaloidid** (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (kasutatakse migreeni ja kobarpeavalude raviks);
- **midasolaam või triasolaam** (kasutatakse une soodustamiseks);
- **pimosiid, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
- **elbasviir või grasopreviir** (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral).
- **flekainiid, metoprolool** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid**;
- **teatud malaariavastased ravimid**;
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks).

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SUSTIVA võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **SUSTIVA't peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi SUSTIVA'ga, kuna teie varasem ravi ei takistanud viiruse paljunemist, siis samal ajal peaksite alustama ravi lisaks veel ühe ravimiga.
- See ravim ei ravi HIV-nakkust täielikult välja ning teil võivad tekkida HIV-infektsiooniga seotud nakkused ja haigestumised selle ravi ajal.
- SUSTIVA-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 SUSTIVA 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 SUSTIVA't võtta** (vt lõik 2 *Ärge võtke SUSTIVA't*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**

- **Pärast SUSTIVA-ravi alustamist pidage silmas järgmist:**
  - **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebaharilikud unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1 või 2 ravipäeva jooksul ning taanduvad tavaliselt esimese 2...4 nädalaga.
  - **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage SUSTIVA võtmine ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks SUSTIVA-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

SUSTIVA ei ole soovitatav alla 3 kuustele või vähem kui 3,5 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### Muud ravimid ja SUSTIVA

**SUSTIVA't ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Ärge võtke SUSTIVA't“. 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.

SUSTIVA1 võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda SUSTIVA 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

- kombinatsioonitabelti, mis sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri ei tohi võtta koos SUSTIVA'ga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka SUSTIVA's sisalduv toimeaine.
- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir, gletsapreviir/pibrentasviir.
- **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 SUSTIVA't suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. SUSTIVA võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada SUSTIVA sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. SUSTIVA võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. Sustiva võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Parasiidinakkuste ravimid:**
  - prasikvanteel. SUSTIVA võib vähendada prasikvanteeli sisaldust veres. Kui võtate neid ravimeid koos, võib arst vajaduse korral soovitada prasikvanteeli annuse suurendamist.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. SUSTIVA võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaniil. SUSTIVA võib vähendada atovakvooni ja proguaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. SUSTIVA võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda SUSTIVA toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. SUSTIVA 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.
- **Metamisool** on ravim, mida kasutatakse valu või palaviku raviks.
- **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 SUSTIVA võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): SUSTIVA-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). SUSTIVA toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud SUSTIVA't võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas SUSTIVA-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.

### **SUSTIVA koos toidu ja joogiga**

SUSTIVA võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Ravi ajal SUSTIVA'ga tuleb vältida greibimahla tarbimist.

### **Rasedus ja imetamine**

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

**Kui te võite SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi lõppu.

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

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

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

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

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

## SUSTIVA sisaldab laktoosi iga 600 mg päevaannuse kohta.

Kui arst on teile rääkinud, et teil on mõningate suhkrute suhtes talumatus, siis enne selle ravimi kasutamist võtke ühendust oma arstiga.

### 3. Kuidas SUSTIVA't võtta

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

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


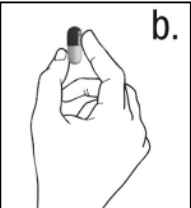
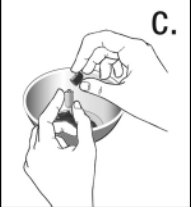
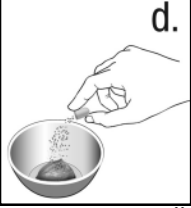

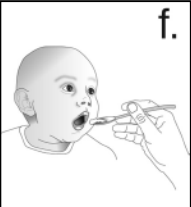
#### Kasutamine lastel ja noorukitel

- SUSTIVA 100 mg kõvakapsleid võivad võtta lapsed ja noorukid, kes on vähemalt 3-kuused, kehakaaluga vähemalt 3,5 kg, kes on võimelised kõvakapslit alla neelama. Laste jaoks, kes kõvakapslit alla neelata ei suuda, võib kapsli sisu segada väikese toidukogusega.
- 
- Lastel ja noorukitel arvutatakse annus kehakaalu järgi ja ravimit manustatakse üks kord päevas järgmiselt:

Kehakaal (kg)	SUSTIVA annus (mg)	Manustatavate kapslite või tablettide arv ja tugevus
3,5 kuni < 5	100	üks 100 mg kapsel
5 kuni < 7,5	150	üks 100 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
7,5 kuni < 15	200	üks 200 mg kapsel
15 kuni < 20	250	üks 200 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
20 kuni < 25	300	kolm 100 mg kapslit
25 kuni < 32,5	350	kolm 100 mg kapslit + üks 50 mg kapsel
32,5 kuni < 40	400	kaks 200 mg kapslit
≥ 40	600	üks 600 mg tablett VÕI kolm 200 mg kapslit

Laste puhul, kes ei ole võimelised kapsleid alla neelama, võib arst soovitada kõvakapsel avada ja segada kapsli sisu väikese (1-2 tl) toidukogusega (näiteks jogurtiga). Kapslit tuleb avada ettevaatlikult, et vältida kapsli sisu mahapudenemist või lendumist. Hoidke kapslit, kest ülespoole suunatud, ja tõmmake kapsliilt kest ära. Segage väikeses nõus kapsli sisu toiduga. Andke segu lapsele võimalikult kiiresti, mitte hiljem kui 30 minutit pärast segamist. Jälgige, et laps sööks ära kogu segu. Lisage tühja segamisnõusse uuesti väike kogus (umbes 2 teelusikatäit) toitu, segage hästi, et ka ravimi jäägid saaksid nõu küljest eemaldatud, ning andke kogu segu lapsele. Pärast ravimi manustamist ei tohi lapsele 2 tunni jooksul süüa anda. Arst võib soovitada seda meetodit ka SUSTIVA't manustavatele täiskasvanutele, kes ei saa kapsleid alla neelata.

#### Kapsli avamise juhised:

1	Vältige igapäevase SUSTIVA annuse manustamist 1 tunni jooksul pärast toitmist või einet.	
2	Peske ning kuivatage oma käed enne ning pärast kapsli avamist.	
3	Valige pehme toit, mis lapsele meeldib. Pehme toit on näiteks õunapüree, viinamarjamarmelaad, jogurt või laste toidusegu. Maitse-eelistuse uuringus sai viinamarjamarmelaadiga segatud SUSTIVAs kõige kõrgema hinnangu.	
4	Pange 1-2 teelusikatäit toitu väikesesse anumasse (joonis a).	
5	<b>SUSTIVA kapsleid tuleb avada ettevaatlikult toiduanuma kohal, nagu kirjeldatud sammudes 6-7, et vältida kapsli sisu mahapudenemist.</b>	
6	Hoides käsi anuma kohal, hoidke kapslit, kest ülespoole suunatud (vaata joonis b).	
7	Eemaldage kest ettevaatlikult kapsli kehast (joonis c).	
8	Puistage kapsli sisu toidu sisse (joonis d).	
9	Kui päevane annus on suurem kui üks kapsel, järgige samme 5-8 iga kapsli puhul. <b>Ärge</b> lisage rohkem toitu.	
10	Segage kapsli sisu toiduga (joonis e).	
<b>Punktid 11-14 peab sooritama 30 minuti jooksul pärast segamist:</b>		
11	Söötke toidu ja kapsli sisu segu lapsele tehes kindlaks, et ta sööb ära terve koguse (joonis f).	
12	Lisage veel väike kogus (umbes 2 teelusikatäit) toitu tühja segamisanumasse (joonis a).	
13	Segage, et teha kindlaks, et ravimit pole enam kaussi jäänud (joonis e).	
14	Söötke lapsele uuesti terve kogus (illustratsioon f).	
15	<b>Ärge andke lapsele 2 tunni jooksul lisatoitu.</b>	

### Kui te võtate SUSTIVA't rohkem kui ette nähtud

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

### **Kui te unustate SUSTIVA 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 SUSTIVA võtmise**

**Kui SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini SUSTIVA'ga ravitud lastel.

Närvisüsteemi vaevused esinevad rohkem ravi alustamisel ja vähenevad üldiselt esimeste nädalate jooksul. Ühes uuringus tekkisid närvisüsteemi sümptomid tihti esimese 1...3 tunni jooksul peale annuse võtmist. Kui teil esinevad mõned kõrvalnähtud, siis arst võib soovitada teil SUSTIVA't võtta õhtuti enne magama heitmist tühjale kõhule. Mõnel patsiendil võib tekkida raskemaid sümptomeid, mis mõjutavad meeleolu ja selget mõtlemist. Osad patsiendid on sooritanud enesetapu. Need probleemid esinevad sagedamini patsientidel, kellel on varem esinenud vaimuhaigusi. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad SUSTIVA 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, krambid, ebatavalised mõtted
- ähmane nägemine
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo)
- kõhunäärmepõletikust tingitud kõhuvalu
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom)
- naha või silmavalgete kollasus, sügelus või kõhuvalu, mida põhjustab maksapõletik
- rindade suurenemine meestel
- vihane käitumine, meeleolu muutused, asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole tegelikult olemas (hallutsinatsioonid), mania (psüühikahäire, mida iseloomustavad üliaktiivsuse, üleva meeleolu või ärrituvuse episoodid), paranoia, enesetapumõtted, katatonia (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 maksahaiguseta patsientide kohta.
- seletamatu ahastustunne, mis ei ole seotud hallutsinatsioonidega, kuid võib olla keeruline mõelda selgelt ja mõistlikult
- enesetapp

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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

## **5. Kuidas SUSTIVA't 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 visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. LISAINFO**

### **Mida SUSTIVA sisaldab**

- Üks SUSTIVA kõvakapsel sisaldab toimeainena 100 mg efavirensi.
- Abiaineteks kõvakapslis olevas pulbris on naatriumlaaurüülsulfaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat ja naatriumglükolaattärklis.
- Kapsli katematerjal sisaldab želatiini, naatriumlaaurüülsulfaati, raudoksiidi (E 172), titaandioksiidi (E171) ja ränidioksiidi (E 551).



- Kapsli määrgistamiseks kasutatud trükitint sisaldab karminhapet (E120), indigokarmiini (E132) ja titaandioksiidi (E171).

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

SUSTIVA 100 mg kõvakapslid on saadaval 30 kapslit sisaldavates pudelites.

### **Müügiloo hoidja**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

### *Tootja*

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itaalia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ühendkuningriik

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Saksamaa

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### SUSTIVA 200 mg kõvakapslid (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 SUSTIVA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SUSTIVA võtmist
3. Kuidas SUSTIVA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SUSTIVA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

SUSTIVA, mis sisaldab toimeainena efavirensi, on retroviirusevastaste ravimite hulka kuuluv mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitor. Ta on **retroviiruste vastane ravim, mis võitleb inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1)** nakkuse vastu, vähendades viiruse hulka veres. Seda kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 3 kuud ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 3,5 kg.

Arst määras teile SUSTIVA't, kuna teil on HIV-nakkus.

SUSTIVA 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 SUSTIVA võtmist

Ärge võtke SUSTIVA't

- **kui olete efavirensi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.** Küsimuste korral pöörduge arsti või apteekri poole.
- **kui teil on raske maksahaigus.**
- **kui 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 Sustiva“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepридиil** (kasutatakse südamehaiguse raviks);
  - **tsisapriid** (kasutatakse kõrvetiste raviks);
  - **tungaltera alkaloidid** (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (kasutatakse migreeni ja kobarpeavalude raviks);

- **midasolaam või triasolaam** (kasutatakse une soodustamiseks);
- **pimosiid, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
- **elbasviir või grasopreviir** (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral).
- **flekainiid, metoprolool** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid**;
- teatud **malaariavastased ravimid**;
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks).

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SUSTIVA võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **SUSTIVA't peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi SUSTIVA'ga, kuna teie varasem ravi ei takistanud viiruse paljunemist, siis samal ajal peaksite alustama ravi lisaks veel ühe ravimiga.
- See ravim ei ravi HIV-nakkust täielikult välja ning teil võivad tekkida HIV-infektsiooniga seotud nakkused ja haigestumised selle ravi ajal.
- SUSTIVA-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 SUSTIVA 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 vereanalüüsi, et kontrollida teie maksatalitlust või viia teid üle mõnele teisele ravimile. **Kui teil on raske maksahaigus, ei tohi SUSTIVA't võtta** (vt lõik 2 *Ärge võtke SUSTIVA't*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**
- **Pärast SUSTIVA-ravi alustamist pidage silmas järgmist:**
  - **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebaharilikud unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1 või 2 ravipäeva jooksul ning taanduvad tavaliselt esimese 2...4 nädalaga.

- **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage SUSTIVA võtmine ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks SUSTIVA-ravi ajal.
- **põletiku- või infektsiooninähud.** Mõnedel kaugelaenenud 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

SUSTIVA ei ole soovitatav alla 3-kuustele või vähem kui 3,5 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### Muud ravimid ja SUSTIVA

**SUSTIVA't ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Ärge võtke SUSTIVA't“. 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.

SUSTIVA1 võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda SUSTIVA 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 SUSTIVA'ga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka SUSTIVA's sisalduv toimeaine.

- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir, glezapreviir/pibrentasviir.
- **Ravimid bakteriaalsete infektsioonide,** sealhulgas tuberkuloosi ja AIDSiiga seotud *Mycobacterium avium* kompleksi **raviks:** klaritromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin. Arst võib kaaluda annuse muutmist või mõne teise antibiootikumi määramist. Lisaks võib arst määrata SUSTIVA't suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. SUSTIVA võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada SUSTIVA sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. SUSTIVA võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. SUSTIVA võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Parasiidinakkuste ravimid:**
  - prasikvanteel. SUSTIVA võib vähendada prasikvanteeli sisaldust veres. Kui võtate neid ravimeid koos, võib arst vajaduse korral soovitada prasikvanteeli annuse suurendamist.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. SUSTIVA võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaaniil. SUSTIVA võib vähendada atovakvooni ja proguaaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. SUSTIVA võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toime võib väheneda SUSTIVA toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. SUSTIVA 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.
- **Metamisool** on ravim, mida kasutatakse valu või palaviku raviks.
- **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 SUSTIVA võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): SUSTIVA-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). SUSTIVA toime võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud SUSTIVA't võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast

implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas SUSTIVA-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.

### **SUSTIVA koos toidu ja joogiga**

SUSTIVA võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Ravi ajal SUSTIVA'ga tuleb vältida greibimahla tarbimist.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

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

**Kui te võite SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi lõppu.

**Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, siis tohib SUSTIVA't 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 SUSTIVA'i või efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldavat kombinatsioonravimit raseduse ajal, võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse ja muid diagnostilisi uuringuid teie lapse arengu jälgimiseks.

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

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

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

**SUSTIVA sisaldab laktoosi iga 600 mg päevaannuse kohta.**

Kui arst on teile rääkinud, et teil on mõningate suhkrute suhtes talumatus, siis enne selle ravimi kasutamist võtke ühendust oma arstiga.

### 3. Kuidas SUSTIVA't võtta

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

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

#### Kasutamine lastel ja noorukitel


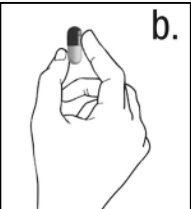
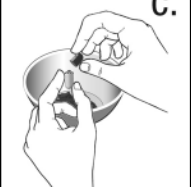


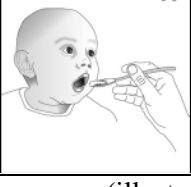
- SUSTIVA 200 mg kõvakapsleid võivad võtta lapsed ja noorukid, kes on vähemalt 3-kuused, kehakaaluga vähemalt 3,5 kg, kes on võimelised kõvakapslit alla neelama. Laste jaoks, kes kõvakapslit alla neelata ei suuda, võib kapsli sisu segada väikese toidukogusega.
- Lastel ja noorukitel arvutatakse annus kehakaalu järgi ja ravimit manustatakse üks kord päevas järgmiselt:

Kehakaal (kg)	SUSTIVA annus (mg)	Manustatavate kapslite või tablettide arv ja tugevus
3,5 kuni < 5	100	üks 100 mg kapsel
5 kuni < 7,5	150	üks 100 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
7,5 kuni < 15	200	üks 200 mg kapsel
15 kuni < 20	250	üks 200 mg kapsel + üks 50 mg kapsel
20 kuni < 25	300	kolm 100 mg kapslit
25 kuni < 32,5	350	kolm 100 mg kapslit + üks 50 mg kapsel
32,5 kuni < 40	400	kaks 200 mg kapslit
≥ 40	600	üks 600 mg tablett VÕI kolm 200 mg kapslit

Laste puhul, kes ei ole võimelised kapsleid alla neelama, võib arst soovitada kõvakapsel avada ja segada kapsli sisu väikese (1-2 tl) toidukogusega (näiteks jogurtiga). Kapslit tuleb avada ettevaatlikult, et vältida kapsli sisu mahapudenemist või lendumist. Hoidke kapslit, kest ülespoole suunatud, ja tõmmake kapslilt kest ära. Segage väikseses nõus kapsli sisu toiduga. Andke segu lapsele võimalikult kiiresti, mitte hiljem kui 30 minutit pärast segamist. Jälgige, et laps sööks ära kogu segu. Lisage tühja segamisnõusse uuesti väike kogus (umbes 2 teelusikatäit) toitu, segage hästi, et ka ravimpreparaadi jäägid saaksid nõu küljest eemaldatud ning andke kogu segu lapsele. Pärast ravimi manustamist ei tohi lapsele 2 tunni jooksul süüa anda. Arst võib soovitada seda meetodit ka SUSTIVA't manustavatele täiskasvanutele, kes ei saa kapsleid alla neelata.

#### Kapsli avamise juhised:

1	Vältige igapäevase SUSTIVA annuse manustamist 1 tunni jooksul pärast toitmist või einet.
2	Peske ning kuivatage oma käed enne ning pärast kapsli avamist.
3	Valige pehme toit, mis lapsele meeldib. Pehme toit on näiteks õunapüree, viinamarjamarmelaad, jogurt või laste toidusegu. Maitse-eelistuse uuringus sai viinamarjamarmelaadiga segatud SUSTIVA kõige kõrgema hinnangu.

4	Pange 1-2 teelusikatäit toitu väikesesse anumasse (joonis a).	
5	<b>SUSTIVA kapsleid tuleb avada ettevaatlikult toiduanuma kohal, nagu kirjeldatud sammudes 6-7, et vältida kapsli sisu mahapudenemist.</b>	
6	Hoides käsi anuma kohal, hoidke kapslit, kest ülespoole suunatud (vaata joonis b).	
7	Eemaldage kest ettevaatlikult kapsli kehast (joonis c).	
8	Puistage kapsli sisu toidu sisse (joonis d).	
9	Kui päevane annus on suurem kui üks kapsel, järgige samme 5-8 iga kapsli puhul. <b>Ärge</b> lisage rohkem toitu.	
10	Segage kapsli sisu toiduga (joonis e).	
<b>Punktid 11-14 peab sooritama 30 minuti jooksul pärast segamist:</b>		
11	Söötke toidu ja kapsli sisu segu lapsele, veendudes, et ta sööb ära terve koguse (joonis f).	
12	Lisage veel väike kogus (umbes 2 teelusikatäit) toitu tühja segamisanumasse (illustratsioon a).	
13	Segage, et veenduda, et ravimit pole enam kaussi jäänud (joonis e).	
14	Söötke lapsele uuesti terve kogus (joonis f).	
15	<b>Ärge andke lapsele 2 tunni jooksul lisatoitu.</b>	

### **Kui te võtate SUSTIVA't rohkem kui ette nähtud**

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



### **Kui te unustate SUSTIVA't võtta**

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

### **Kui te lõpetate SUSTIVA võtmise**

**Kui SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini SUSTIVA'ga ravitud lastel.

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

- ähmne nägemine
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo)
- kõhunäärmepõletikust tingitud kõhuvalu
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom)
- naha või silmavalgete kollasus, sügelus või kõhuvalu, mida põhjustab maksapõletik
- rindade suurenemine meestel
- vihane käitumine, meeleolu muutused, asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole tegelikult olemas (hallutsinatsioonid), mania (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 teavitamine**

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

### **5. Kuidas SUSTIVA't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

### **6. LISAINFO**

#### **Mida SUSTIVA sisaldab**

- Üks SUSTIVA kõvakapsel sisaldab toimeainena 200 mg efavirensi.
- Abiaineteks kõvakapslis olevas pulbris on naatriumlaauriüülsulfaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat ja naatriumglükolaattärklis.
- Kapsli katematerjal sisaldab želatiini, naatriumlaauriüülsulfaati, raudoksiidi (E 172), titaandioksiidi (E171) ja ränidioksiidi (E 551).
- Kapsli märgistamiseks kasutatud trükitint sisaldab karmiinhapet (E120), indigokarmiini (E132) ja titaandioksiidi (E171).

**Kuidas SUSTIVA välja näeb ja pakendi sisu**

SUSTIVA 200 mg kõvakapslid on saadaval 30 kapslit sisaldavates pudelites.

**Müügiloo hoidja**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Iirimaa

*Tootja*

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Itaalia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ühendkuningriik

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Saksamaa

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

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### SUSTIVA 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 SUSTIVA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SUSTIVA võtmist
3. Kuidas SUSTIVA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SUSTIVA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

SUSTIVA, mis sisaldab toimeainena efavirensi, on retroviirusevastaste ravimite hulka kuuluv mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor. Ta on **retroviiruste vastane ravim, mis võitleb inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1)** nakkuse vastu, vähendades viiruse hulka veres. Seda kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 3 kuud ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 3,5 kg.

Arst määras teile SUSTIVA, kuna teil on HIV-nakkus.

SUSTIVA 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 SUSTIVA võtmist

Ärge võtke SUSTIVA't

- **kui olete efavirensi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.** Küsimuste korral pöörduge arsti või apteekri poole.
- **kui teil on raske maksahaigus.**
- **kui 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 Sustiva“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks);
  - **bepriidiil** (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);
- **elbasviir või grasopreviir** (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
- **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral).
- **flekainiid, metoprolool** (kasutatakse ebaregulaarse südamelöögisageduse raviks);
- **teatud antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
- **triasooli tüüpi seenevastased ravimid**;
- **teatud malaariavastased ravimid**;
- **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks).

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SUSTIVA võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **SUSTIVA't peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi SUSTIVA'ga, kuna teie varasem ravi ei takistanud viiruse paljunemist, siis samal ajal peaksite alustama ravi lisaks veel ühe ravimiga.
- See ravim ei ravi HIV-nakkust täielikult välja ning teil võivad tekkida HIV-infektsiooniga seotud nakkused ja haigestumised selle ravi ajal.
- SUSTIVA-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 SUSTIVA 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 SUSTIVA't võtta** (vt lõik 2 *Ärge võtke SUSTIVA't*).
  - **kui teil on südamehäire, nt elektrilise impulsi juhtehäire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**

- **Pärast SUSTIVA-ravi alustamist pidage silmas järgmist:**
  - **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebaharilikud unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1 või 2 ravipäeva jooksul ning taanduvad tavaliselt esimese 2...4 nädalaga.
  - **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage SUSTIVA võtmine ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks SUSTIVA-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

SUSTIVA ei ole soovitatav alla 3-kuustele või vähem kui 3,5 kg kaaluvatele lastele, sest seda ei ole nendel patsientidel piisavalt uuritud.

### Muud ravimid ja SUSTIVA

**SUSTIVA't ei tohi võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Ärge võtke SUSTIVA't“. 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.

SUSTIVA1 võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete preparaatidega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda SUSTIVA 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

- kombinatsioonitabletti, mis sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri ei tohi võtta koos SUSTIVA'ga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka SUSTIVA's sisalduv toimeaine.
- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir, simepreviir, sofosbuviir/velpatasviir, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir, gletsapreviir/pibrentasviir.
- **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 SUSTIVA't suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
  - vorikonasool. SUSTIVA võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada SUSTIVA sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
  - itrakonasool. SUSTIVA võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
  - posakonasool. SUSTIVA võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Parasiidinakkuste ravimid:**
  - prasikvanteel. SUSTIVA võib vähendada prasikvanteeli sisaldust veres. Kui võtate neid ravimeid koos, võib arst vajaduse korral soovitada prasikvanteeli annuse suurendamist.
- **Malaaria ravimid:**
  - artemeeter/lumefantriin. SUSTIVA võib vähendada artemeetri ja lumefantriini hulka teie veres.
  - atovakvoon ja proguaniil. SUSTIVA võib vähendada atovakvooni ja proguaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. SUSTIVA võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda SUSTIVA toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. SUSTIVA 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.
- **Metamisool** on ravim, mida kasutatakse valu või palaviku raviks.
- **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 SUSTIVA võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): SUSTIVA-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). SUSTIVA toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud SUSTIVA võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas SUSTIVA-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.

### **SUSTIVA koos toidu ja joogiga**

SUSTIVA võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Ravi ajal SUSTIVA'ga tuleb vältida greibimahla tarbimist.

### **Rasedus ja imetamine**

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

**Kui te võite SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi lõppu.

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

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

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

HIV-positiivsed naised **ei tohi last rinnaga toita,** sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

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



## **SUSTIVA sisaldab laktoosi iga 600 mg päevaannuse kohta.**

Kui arst on teile rääkinud, et teil on mõningate suhkrute suhtes talumatus, siis enne selle ravimi kasutamist võtke ühendust oma arstiga.

### **3. Kuidas SUSTIVA't võtta**

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

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

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

- SUSTIVA õhukese polümeerikattega tabletid ei ole soovitatavad alla 40 kg kaaluvatele lastele.
- 40 kg või rohkem kaaluvatele lastele manustatakse 600 mg üks kord päevas.

### **Kui te võtate SUSTIVA't rohkem kui ettenähtud**

Kui te võtsite SUSTIVA't rohkem kui vaja, siis konsulteerige kohevõtke ühendust arstiga või minge haiglassepöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend endaga kaasa, et oleks teada, millist ravimit olete võtnud.

### **Kui te unustate SUSTIVA't võtta**

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

### **Kui te lõpetate SUSTIVA võtmise**

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

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

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-nakkuse ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas mõned soovimatud toimed on põhjustatud SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 SUSTIVA-ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini SUSTIVA'ga ravitud lastel.

Närvisüsteemi vaevused esinevad rohkem ravi alustamisel ja vähenevad üldiselt esimeste nädalate jooksul. Ühes uuringus tekkisid närvisüsteemi sümptomid tihti esimese 1...3 tunni jooksul peale annuse võtmist. Kui teil esinevad mõned kõrvalnähud, siis arst võib soovitada teil SUSTIVA't võtta õhtuti enne magama heitmist tühjale kõhule. Mõnel patsiendil võib tekkida raskemaid sümptomeid, mis mõjutavad meeleolu ja selget mõtlemist. Osad patsiendid on sooritanud enesetapu. Need probleemid esinevad sagedamini patsientidel, kellel on varem esinenud vaimuhaigusi. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad SUSTIVA 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
- triglüteriidide (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, Stevens-Johnsoni sündroom)
- naha või silmavalgete kollasus, sügelus või kõhuvalu, mida põhjustab maksapõletik
- rindade suurenemine meestel
- vihane käitumine, meeleolu muutused, asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole tegelikult olemas (hallutsinatsioonid), mania (psüühikahäire, mida iseloomustavad üliaktiivsuse, üleva meeleolu või ärrituvuse episoodid), paranoia, enesetapumõtted, katatoonid (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 teavitamine**

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

## **5. Kuidas SUSTIVA't 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 visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. LISAINFO**

### **Mida SUSTIVA sisaldab**

- Üks SUSTIVA õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 600 mg efavirensi.
- Tableti sisu teised abiained on: kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, hüdroksüpropüülselluloos, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate sisaldab hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171), makrogooli 400, kollane raudoksiid (E172) ja karnaubavaha.
- Tableti määrgistamiseks kasutatud trükitint sisaldab hüpromelloosi (E464), propüleenglükooli, karmiinhapet (E120), indigokarmiini (E132) ja titaandioksiidi (E171).

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

SUSTIVA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 30 tabletti sisaldavates pudelites. SUSTIVA 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka pakendites, mis sisaldavad 30 x 1 või mitmikpakend, milles on 90 (3 karpi milles igas 30 x 1) tabletti alumiiniumist üheannuselises perforeeritud blisterpakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
 Plaza 254  
 Blanchardstown Corporate Park 2  
 Dublin 15  
 D15 T867  
 Iirimaa

### *Tootja*

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
 Contrada Fontana del Ceraso  
 03012 Anagni (FR)  
 Itaalia

Aesica Queenborough Limited  
 North Road, Queenborough  
 Kent, ME11 5EL

Ühendkuningriik

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Saksamaa

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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