

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SUSTIVA 50 mg kova kapseli  
SUSTIVA 100 mg kova kapseli  
SUSTIVA 200 mg kova kapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### SUSTIVA 50 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg efavirentsia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 28,5 mg laktoosia (monohydraattina).

### SUSTIVA 100 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg efavirentsia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 57,0 mg laktoosia (monohydraattina).

### SUSTIVA 200 mg kova kapseli

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg efavirentsia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 114 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

### SUSTIVA 50 mg kova kapseli

Tumman kelta-valkoinen, painatus "SUSTIVA" ja valkoisessa rungossa painatus "50 mg".

### SUSTIVA 100 mg kova kapseli

Valkoinen, painatus "SUSTIVA" ja kannessa painatus "100 mg".

### SUSTIVA 200 mg kova kapseli

Tummankeltainen, painatus "SUSTIVA" ja kannessa painatus "200 mg".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

SUSTIVAA käytetään antiviraaliseen yhdistelmähoitoon aikuisilla, nuorilla ja yli 3 kuukauden ikäisillä ja yli 3,5 kg:n painoisilla lapsilla, joilla on ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1-infektio).

SUSTIVAA ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio eli joiden CD4-arvo on  $< 50$  solua/mm<sup>3</sup>, tai proteaasinestäjähoitoon epäonnistuttua. Vaikka ristiresistenssiä efavirentsin ja proteaasinestäjien kesken ei ole dokumentoitu, tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa proteaasinestäjään perustuvan yhdistelmähoitoon tehosta SUSTIVAA sisältävän hoidon epäonnistuttua.

Yhteenveto kliinisistä ja farmakodynaamisista tiedoista, ks. kohta 5.1.

## 4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa hoito.

### Annostus

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

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

### *Aikuiset*

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

### *Annoksen säätäminen*

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

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

### *Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v)*

Efavirensin annossuositus yhdistelmähoitona proteaasinestäjän ja/tai NRTI-lääkkeen kanssa 3 kuukauden – 17 vuoden ikäisille potilaille on taulukossa 1. Kokonaisia, kovia efavirensikapseleita saa antaa ainoastaan lapsille, jotka osaavat varmasti niellä kovan kapselin.

### **Taulukko 1: Lasten päivittäinen kerta-annos\***

<b>Paino kg</b>	<b>Efavirensin annos (mg)</b>	<b>Kapseleiden tai tablettien lukumäärä ja vahvuus</b>
3,5 – < 5	100	yksi 100 mg:n kapseli
5 – < 7,5	150	yksi 100 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
7,5 – < 15	200	yksi 200 mg:n kapseli
15 – < 20	250	yksi 200 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
20 – < 25	300	kolme 100 mg:n kapselia
25 – < 32,5	350	kolme 100 mg:n kapselia + yksi 50 mg:n kapseli
32,5 – < 40	400	kaksi 200 mg:n kapselia
≥ 40	600	yksi 600 mg:n kapseli TAI kolme 200 mg:n kapselia

\*Tietoja elintarvikkeeseen sekoitetun kapselin sisällön biologisesta hyötyosuudesta, ks. kohta 5.2.

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

Efavirentsin turvallisuutta ja tehoa alle kolmen kuukauden ikäisten tai alle 3,5 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Efavirentsi suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan. Efavirentsin ottaminen ruoan kanssa voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

### *Potilaat, jotka eivät pysty nielemään*

Sirottelu: Vähintään 3 kk:n ikäisille ja 3,5 kg:n painoisille lapsille, jotka eivät voi niellä kapselia, kapselin sisältö voidaan antaa sirottelemalla se pieneen määrään ruokaa (ks. ohjeet kohdasta 6.6). Efavirentsin annon jälkeisten kahden tunnin aikana ei saa nauttia mitään elintarviketta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Efavirentsiä ei tule käyttää elbasviirin ja gratsopreviirin kanssa, koska efavirentsi voi alentaa elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), sillä efavirentsin pitoisuus plasmassa voi alentua ja kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on:

- sukuanamneesissa äkkikuolema tai joiden elektrokardiogrammissa on synnynnäinen QTc-ajan pidentyminen tai joilla on jokin muu sairaus, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa.
- anamneesissa oireinen sydämen rytmihäiriö tai joilla on kliinisesti merkittävä bradykardia tai sydämen vajaatoiminta, johon liittyy alentunut vasemman kammion ejektiofraktio.
- vaikea elektrolyyttitasapainon häiriö, esim. hypokalemia tai hypomagnesemia.

Potilaat, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (rytmihäiriöille altistavat lääkkeet).

Näitä lääkkeitä ovat:

- ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet
- neuroleptit, masennuslääkkeet
- tietyt antibiootit, mukaan lukien eräät seuraavien ryhmien lääkkeitä: makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet
- tietyt väsyttämättömät antihistamiinit (terdenafiini, astemitsoli)
- sisapridi
- flekainidi
- tietyt malarialääkkeet
- metadoni.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Efavirensin käyttö samanaikaisesti sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5). Efavirensin samanaikainen käyttö velpatasviirin/sofosbuviirin/voksilapreviirin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Efavirensin käyttö samanaikaisesti glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa voi alentaa glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen tehon pieneneeseen. Efavirensin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

#### Ihottuma

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

Kokemus efavirentsihoidosta muiden NNRTI-lääkkeiden käytön keskeyttäneillä potilailla on vähäistä (ks. kohta 4.8). Efavirentsin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on ilmennyt hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) muiden NNRTI-lääkkeiden käytön yhteydessä.

### Psykiatriset oireet

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

### Hermosto-oireet

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

### Kouristukset

Efavirentsiä saavilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on havaittu kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä myös anamneesissa ollut kouristustaipumusta. Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lähinnä maksassa metaboloituvia antikonvulsiveja, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia, voi olla tarpeen seurata näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Kun interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinia annettiin yhdessä efavirentsin kanssa, karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät (ks. kohta 4.5). Hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin todettu kouristuksia, on aina noudatettava varovaisuutta.

### Maksahaitat

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

### QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä on havaittu efavirentsin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Vaihtoehtoja efavirentsilille on harkittava, kun samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, jolla tiedetään olevan kääntyvien kärkien takykardian riski tai kun valmistetta käytetään potilaille, joilla kääntyvien kärkien takykardian riski on suurentunut.

### Ruoan vaikutus

Efavirentsin ottaminen ruoan kanssa saattaa lisätä efavirentsiäntistusta (ks. kohta 5.2) ja voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.8). Efavirentsi suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

## Immuunireaktivaatio–oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* (aiemmalta nimeltään *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

## Paino ja metaboliset parametrit

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

## Osteonekroosi

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

## Erityisryhmät

### *Maksasairaus*

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

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

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

## *Munuaisten vajaatoiminta*

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

## *Iäkkäät potilaat*

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

## Pediatriset potilaat

Efavirensin vaikutuksia alle 3 kk:n ikäisillä tai alle 3,5 kg:n painoisilla lapsilla ei ole tutkittu. Efavirensia ei siksi pidä antaa alle 3 kk:n ikäisille lapsille.

Ihottumaa ilmoitettiin 59:lla efavirensia saaneesta 182 lapsesta (32 %) ja se oli vaikea-asteista kuudella. Ennen efavirensihoidon aloittamista lapsilla voidaan harkita sopivaa ennaltaehkäisevää antihistamiinihoitoa.

## Laktoosi

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

## *QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet*

Efavirensia ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavanlaisten lääkkeiden kanssa (ne voivat pidentää QTc-aikaa ja aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa): ryhmään IA ja III kuuluvat rytmihäiriölääkkeet, neuroleptit ja masennuslääkkeet, tietyt antibiootit, mukaan lukien eräät seuraavien ryhmien aineista: makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet, tietyt väsyttämättömät antihistamiinit (terdenafiini, astemitsoli), sisapridi, flekainidi, tietyt malarialääkkeet ja metadoni (ks. kohta 4.3).

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.



#### Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

#### *Elbasviiri/gratsopreviiri*

Efavirentsin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se saattaa johtaa elbasviirin/gratsopreviirin virologisen vasteen häviämiseen. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4-induktion aiheuttamasta elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksien merkittävästä alenemisesta plasmassa (ks. kohta 4.3).

#### *Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)*

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

#### Muut yhteisvaikutukset

Efavirentsin yhteisvaikutukset proteaasineestäjien, muiden retroviruslääkkeiden kuin proteaasineestäjien ja muiden lääkevalmisteiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa on lueteltu taulukossa 2 (suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓” ja ei muutosta “↔”). 90 % tai 95 % luottamusvälit on merkitty sulkuihin, jos ne ovat saatavilla. Tutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla, ellei muuta ole erikseen mainittu.

**Taulukko 2: Yhteisvaikutukset efavirensin ja muiden lääkevalmisteiden välillä aikuisilla**

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirensin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>HIV-viruslääkkeet</b>		
<b>Proteasiinestäjät</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirensi (400 mg x 1/100 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔* (↓ 9 – ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 – ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 – ↓ 51)	Efavirensin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Jos atatsanaviiria on käytettävä samanaikaisesti jonkin NNRTI-lääkkeen kanssa, voidaan harkita atatsanaviiri-/ritonaviiriyhdistelmän annosten suurentamista tasolle 400 mg/200 mg yhteiskäytössä efavirensin kanssa ja potilaan tilan huolellista seuranta.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirensi (400 mg x 1/200 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔*/** (↓ 10 – ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 – ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöä annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirensia. Atatsanaviirin C <sub>min</sub> -arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirensi (300 mg x 2*/100 mg x 2/600 mg x 1)  *suositusannosta pienemmät annokset, samanlaisia löydöksiä on odotettavissa suositusannoksia käytettäessä.	Darunaviiri: AUC : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induktio) Efavirensi: AUC : ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-esto)	Efavirensin ja darunaviiri/ritonaviiriyhdistelmän 800/100 mg x 1 samanaikainen käyttö voi johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C <sub>min</sub> -arvoon. Jos efavirensia käytetään samanaikaisesti darunaviirin/ritonaviirin kanssa, tulee käyttää darunaviirin/ritonaviirin annosta 600/100 mg x 2. Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirensi (700 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Minkään lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Minkään lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Fosamprenaviiri/sakinaviiri/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei suositella, sillä molempien proteasiinestäjien pitoisuudet pienenevät todennäköisesti merkittävästi.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	<p>Indinaviiri:  AUC : ↓ 31 % (↓ 8 – ↓ 47)  C<sub>min</sub> : ↓ 40 %</p> <p>Indinaviiri-altistuksen havaittiin pienenevän vastaavassa määrin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg/vrk. (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirentsi:  Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia</p>	<p>Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen voimakkuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalle harkitaan sekä efavirentsiä että indinaviiria sisältävää lääkitystä.</p> <p>Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä käytetään indinaviirin tai indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.</p>
Indinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (800 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	<p>Indinaviiri:  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></p> <p>Efavirentsi:  Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia</p> <p>Kun indinaviiria käytettiin yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa, sen C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo (0,33 mg/l) oli suurempi kuin historialliset C<sub>min</sub>-keskiarvot (0,15 mg/l), kun pelkkää indinaviiria käytettiin 800 mg annoksina 8 h välein. HIV-1-positiivisilla potilailla (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen verrattavissa näihin HIV-negatiivisilla vapaaehtoisilla saatuihin tietoihin.</p>	<p>Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.</p>

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirentsi</p> <p>Lopinaviiri-/ritonaviiri-tabletit/efavirentsi (400/100 mg x 2 /600 mg x 1) (500/125 mg x 2 /600 mg x 1)</p>	<p>Lopinaviirialtistus pieni huomattavasti.</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 % Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg x 2 ilman efavirentsiä</p>	<p>Efavirentsiä käytettäessä on harkittava lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävien pehmeiden kapseleiden tai oraaliliuoksen annoksen suurentamista 33 % (4 kapselia/~6,5 ml x 2 sen sijaan, että annos olisi 3 kapselia/5 ml x 2). Varovaisuutta on noudatettava, sillä tämä annosmuutos ei välttämättä riitä kaikkien potilaiden kohdalla. Lopinaviiri-/ritonaviiritablettien annos tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, kun niitä käytetään samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1 käytettävän efavirentsin kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.</p>
<p>Nelfinaviiri/efavirentsi (750 mg aina 8 h välein /600 mg x 1)</p>	<p>Nelfinaviiri: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 – ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 33) Yhdistelmä oli yleisesti ottaen hyvin siedetty.</p>	<p>Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2/600 mg x 1)</p>	<p>Ritonaviiri: Aamun AUC: ↑ 18 % (↑ 6 – ↑ 33) Illan AUC: ↔ Aamun C<sub>max</sub>: ↑ 24 % (↑ 12 – ↑ 38) Illan C<sub>max</sub>: ↔ Aamun C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 9 – ↑ 86)<sup>b</sup> Illan C<sub>min</sub>: ↑ 24 % (↑ 3 – ↑ 50)<sup>b</sup> Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 – ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 – ↑ 46)<sup>b</sup> (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen) Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (esim. hui- mausta, pahoinvointia, parestesiaa ja maksaentsyymiarvojen suu- renemista esiintyi). Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) siedettä- vyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	<p>Jos efavirentsiä käytetään pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon, että efavirentsiin liittyvien häiritsevien tapahtumien esiintymistiheys saattaa suurentua mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi.</p>

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

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg x 3 / 600 mg x 1)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A:n induktio – vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤25 %:n kasvua.	Bosepreviirin minimipitoisuudet (trough) plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin minimipitoisuuksien pienemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.
Telapreviiri/efavirentsi (1125 mg 8 tunnin välein / 600 mg x 1)	Telapreviiri (suhteutettu annokseen 750 mg 8 tunnin välein): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 – ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 – ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 – ↓ 34)% Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 – ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 – ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 – ↓ 19)% (CYP3A-induktio efavirentsilla)	Jos efavirentsiä ja telapreviiriä annetaan samanaikaisesti, telapreviirin annoksen tulee olla 1125 mg 8 tunnin välein.
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 – ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 – ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 – ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymin induktio)	Simepreviirin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi merkittävästi simepreviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu efavirentsin CYP3A-induktiosta. Tämä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Simepreviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri	↔sofosbuviri ↓velpatasviiri ↔efavirentsi	Sofosbuviriin/velpatasviiriin samanaikainen käyttö efavirentsin kanssa johti velpatasviiriin systeemisen altistuksen vähenemiseen (noin 50 %). Velpatasviiriin kohdistuvan vaikutuksen mekanismi on efavirentsin aiheuttama CYP3A- ja CYP2B6-induktio. Sofosbuviriin/velpatasviiriin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ks. lisätietoja sofosbuviriin/velpatasviiriin valmisteyhteenvedosta.
Velpatasviiri/sofosbuviri/voksilapreviiri	↓velpatasviiri ↓voksilapreviiri	Efavirentsin samanaikaista käyttöä velpatasviiriin/sofosbuviriin/voksilapreviiriin kanssa ei suositella, koska se saattaa alentaa velpatasviiriin ja voksilapreviiriin pitoisuuksia. Ks. lisätieto velpatasviiriin/sofosbuviriin/voksilapreviiriin valmisteyhteenvedosta.
Proteaasin estäjä: Elbasviiri/gratsopreviiri	↓elbasviiri ↓gratsopreviiri ↔efavirentsi	Efavirentsin samanaikainen käyttö elbasviiriin/gratsopreviiriin kanssa on vasta-aiheista, koska se saattaa johtaa elbasviiriin/gratsopreviiriin virologisen vasteen häviämiseen. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4-induktion aiheuttamasta elbasviiriin ja gratsopreviiriin pitoisuuksien merkittävästä alenemisesta plasmassa. Ks. lisätieto elbasviiriin/gratsopreviiriin valmisteyhteenvedosta.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Glekapreviiri/pibrentasviiri	↓glekapreviiri ↓pibrentasviiri	Efavirentsin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa saattaa alentaa glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen tehon pienenemiseen. Efavirentsin samanaikaista käyttöä glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa ei suositella. Ks. lisätietoa glekapreviirin/pibrentasviirin valmisteyhteenvedosta.
<b>Antibiootit</b>		
Atsitromysiini/efavirentsi ( <sup>600</sup> mg kerta-annos/ <sup>400</sup> mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg aina 12 h välein/400 mg x 1)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 – ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-induktio) Kun HIV-negatiiviset vapaaehtoiset saivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä, 46 %:lle heistä kehittyi ihottumaa.	Plasman klaritromysiinipitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Muiden vaihtoehtojen (esim. atsitromysiinin) käyttöä klaritromysiinin sijasta voidaan harkita. Efavirentsiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.



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

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Posakonatsoli/efavirentsi --/400 mg x 1	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G-induktio)	Posakonatsolin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei potilaalle koituva hyöty ylitä hoidon riskejä.
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2/400 mg x 1)  Vorikonatsoli/efavirentsi (400 mg x 2/300 mg x 1)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % Vorikonatsoli: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 – ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 – ↑ 53) * Efavirentsi: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 – ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** * verrattuna pelkkiin 200 mg x 2 vorikonatsoliannokseen ** verrattuna pelkkiin 600 mg x 1 efavirentsiannokseen (oksidatiivisen metabolian kilpaileva estyminen)	Kun efavirentsiä käytetään yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannosta on suurennettava tasolle 400 mg x 2 ja efavirentsiannosta on pienennettävä 50 %, ts. tasolle 300 mg x 1. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on palattava aiempaan efavirentsiannokseen.
Flukonatsoli/efavirentsi (200 mg x 1/400 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
<b>Malarialääkkeet</b>		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan/600 mg kerran vuorokaudessa)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneminen voi heikentää malarialääkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.
Atovakoni ja proguanilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kertaannos/600 mg x 1)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61)  Proguanili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakonin/proguaniliin ja efavirentsin yhteiskäyttöä pitää välttää.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Matolääkkeet</b>		
Pratsikvanteeli/efavirentsi (kerta-annos)	Pratsikvanteeli: AUC: ↓ 77 %	Samanaikaista käyttöä efavirentsin kanssa ei suositella, sillä efavirentsin aiheuttama maksametabolian lisääntyminen johtaa plasman pratsikvanteelipitoisuuksien merkittävään laskuun ja mahdollisesti hoidon epäonnistumiseen. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, voidaan harkita pratsikvanteeliannoksen suurentamista.
<b>LIIKAHAPPOISUUSLÄÄKKEET</b>		
Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidi/efavirentsi (30 ml kerta-annos/400 mg kerta-annos) Famotidiini/efavirentsi (40 mg kerta-annos /400 mg kerta-annos)	Sen paremmin alumiini-/magnesiumhydroksidiantasidit kuin famotidiinikaan eivät vaikuttaneet efavirentsin imeytymiseen.	Efavirentsin käyttö samanaikaisesti mahan pH:ta muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti vaikuta efavirentsin imeytymiseen.
<b>ANKSIOLYYTIT</b>		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 – ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 – ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Varfariinin tai asenokumarolin teho ja pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua efavirentsin vaikutuksesta.	Varfariinin tai asenokumarolin annosta voidaan joutua muuttamaan.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Karbamatsepiini:  AUC: ↓ 27 % (↓ 20 – ↓ 33)  C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 15 – ↓ 24)  C<sub>min</sub>: ↓ 35 % (↓ 24 – ↓ 44)</p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↓ 36 % (↓ 32 – ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 21 % (↓ 15 – ↓ 26)  C<sub>min</sub>: ↓ 47 % (↓ 41 – ↓ 53)</p> <p>(karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio; efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)</p> <p>Aktiivisen karbamatsepiini-epoksidimetaboliitin vakaan tilan AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> eivät muuttuneet. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsepiini-annosten samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.</p>	Annossuosituksia ei voida antaa. Vaihtoehtoisen epilepsialääkkeen käyttöä on harkittava. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialääkkeet	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialääkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti efavirentsin kanssa.	Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialääkkeen kanssa, epilepsialääkkeen pitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg x 2/600 mg x 1)	Efavirentsin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkitsevässä määrin. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että valproiinihapon farmakokinetiikka ei muutu kliinisesti merkitsevässä määrin.	Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa. Potilaiden epilepsian hoitotasapainoa tulee seurata.
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat yksinomaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä ja metaboliareiteistä kuin efavirentsi.	Minkään lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
<b>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)</b>		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1/600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 – ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 – ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 – ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 – ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Sertraliiniannoksen mahdollinen suurentaminen on toteutettava kliinisen vasteen perusteella. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg x 1/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili (ts. voimakas CYP2D6-estovaikutus) on samankaltainen kuin paroksetiinilläkin, joten voidaan olettaa, että myöskään fluoksetiinilla ei ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä</b>		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (hitaasti liukeneva) /600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6:n induktio)	Bupropioniannoksen suurentaminen toteutetaan kliinisen vasteen perusteella, mutta bupropionin suurinta suositeltua annosta ei pidä ylittää. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
<b>ANTIISTAMIINIT</b>		
Setiritsiini/efavirentsi (10 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Setiritsiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 – ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saata-villa <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET</b>		
<b>Kalsiuminestäjät</b>		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1/600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 – ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 – ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 – ↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 – ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 – ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 – ↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 – ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 – ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 – ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitsevänä.	Diltiatseemiannoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Kalsiuminestäjien annoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
<b>LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET</b>		
<b>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</b>		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1/600 mg x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 – ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 – ↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 – ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 – ↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 – ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 – ↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 – ↓ 26)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. atorvastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 – ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 – ↑ 12)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Pravastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. pravastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 – ↓ 58) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuta efavirentsin AUC- eikä C <sub>max</sub> -arvoihin.	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. simvastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini eliminoituu lähinnä erittymällä muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>HORMONAALINEN EHKÄISY</b>		
Ehkäisytabletit: etinyyli-estradioli + norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg+0,25 mg x 1/600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90) (metabolian induktio) Efavirentsi: ei kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta. Kyseisten vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Injektiot: depomedroksiprogesteroni-asetaatti (DMPA)/efavirentsi (150 mg kerta-annos DMPA:ta lihakseen)	3 kk pituisessa lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja MPA:n farmakokinetiikassa efavirentsia sisältävää antiretrovirushoitoa käyttävien ja tällaista lääkitystä käyttämättömien henkilöiden välillä. Myös toiset tutkijat saivat samankaltaisia tuloksia, joskin plasman MPA-pitoisuuksissa oli toisessa tutkimuksessa enemmän vaihtelua. Efavirentsia ja DMPA:ta käyttävien henkilöiden plasman progesteronipitoisuudet pysyivät molemmissa tutkimuksissa pieninä, sopian ovulaation estymiseen.	Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, joten hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Implantaatti: etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreelitalistuksen pieneneminen on todennäköistä (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu satunnaisia etonogestreelin ehkäisytehon pettämisiiä efavirentsille altistuneilla potilailla.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).



Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saata-villa <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressanttialtistus todennäköisesti pienenee (CYP3A4-induktio). Kyseiset immunosuppressantit eivät todennäköisesti vaikuta efavirentsi-altistukseen.	Kyseisten immunosuppressanttien annoksia tulee ehkä muuttaa. On suositeltavaa seurata immunosuppressanttien pitoisuuksia tarkoin vähintään 2 viikon ajan (kunnes pitoisuudet vakiintuvat) efavirentsihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.
<b>OPIOIDITTOMAT KIPULÄÄKKEET</b>		
Metamitsoli/efavirentsi	Efavirentsin antaminen samanaikaisesti metamitsolin – joka indusoi metaboloivia entsyymejä, kuten CYP2B6:ta ja CYP3A4:tä – kanssa voi pienentää efavirentsin pitoisuutta plasmassa, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä.	Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun metamitsolia ja efavirentsiä annetaan samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkepitoisuuksia on seurattava asianmukaisesti.
<b>OPIOIDIT</b>		
Metadoni/efavirentsi (vakaa ylläpitoannos, 35–100 mg x 1/600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 – ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisia ruiskuuhumeiden käyttäjiä koskeneessa tutkimuksessa efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö johti plasman metadonipitoisuuksien pienenemiseen ja opiaattivieroituksen merkkeihin. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden hillitsemiseksi.	Samanaikaista käyttöä efavirentsin kanssa pitää välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Buprenorfiinialtistuksen pienenemisestä huolimatta kenelläkään potilaista ei esiintynyt vieroitusoireita. Kummankaan lääkkeen annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun buprenorfiinia ja efavirentsiä käytetään samanaikaisesti.

<sup>a</sup> 90 % luottamusväli, ellei toisin mainita.

<sup>b</sup> 95 % luottamusväli.

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

### Raskaus

Efavirentsiä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila sitä vaadi. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää tehdä raskaustesti ennen efavirentsihoidon aloittamista (ks. kohta 5.3).

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

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

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

### Imetys

Efavirentsin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirentsin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava efavirentsihoidon ajaksi. On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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

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

### *Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista*

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

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
melko harvinaiset	yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>	
yleiset	hypertriglyseridemia*
melko harvinaiset	hyperkolesterolemia*
<b>Psykkiset häiriöt</b>	
yleiset	poikkeavat unet, ahdistuneisuus, depressio, unettomuus*
melko harvinaiset	tunteiden ailahtelevuus, aggressiot, sekavuustilat, euforinen mieliala, aistiharhat, mania, vainoharhat, psykoosi <sup>†</sup> , itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset, katatonia*
harvinaiset	aistiharhat <sup>††</sup> , neuroosi <sup>†††</sup> , itsemurha <sup>††*</sup>
<b>Hermosto</b>	
yleiset	pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt <sup>‡</sup> , tarkkaavaisuuden häiriöt (3,6 %), huimaus (8,5 %), päänsärky (5,7 %), uneliaisuus (2,0 %)*

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

\*, †, ‡ Ks. lisätietoja kohdasta *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*.

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta*

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

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

#### *Ihottuma*

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

Ihottumat ovat yleensä lievästä kohtalaiseen vaihtelevia makulopapulaarisia ihomuutoksia, jotka ilmaantuvat kahden ensimmäisen viikon kuluessa efavirensilääkityksen aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma häviää kuukauden kuluessa efavirensihoitoa jatkettaessa. Efavirensihoito voidaan

aloittaa uudestaan potilailla, jotka keskeyttävät hoidon ihottuman takia. Sopivien antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttöä suositellaan aloitettaessa efavirensilääkitys uudelleen.

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

### *Psykiatriset oireet*

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

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

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

### *Hermosto-oireet*

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

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

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

### *Osteonekroosi*

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

### *Poikkeavat laboratorioarvot*

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

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

### *Metaboliset parametrit*

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

### Pediatriset potilaat

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

### Muut erityisryhmät

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

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

Efavirentsi-yliannostusta tulisi hoitaa oireenmukaisesti, johon kuuluu elintoimintojen ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Lääkehiiltä voidaan antaa imeytymättömän efavirentsin poistamiseksi. Efavirentsiyliannostukselle ei ole erityistä antidootia. Koska efavirentsi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, dialyysihoito ei todennäköisesti poista lääkettä mainittavassa määrin verestä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05A G03

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Sydämen elektrofysiologia

Efavirentsin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa kolmen hoidon vaihtovuoroisessa QT-tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin vaikuttavaan lääkeaineeseen ja lumevalmisteseen kolmivaiheista kiinteän jakson (*fixed single sequence 3-period*) asetelmaa käyttäen. Tutkimuksessa oli mukana 58 tervettä tutkittavaa, joilla oli CYP2B6:n polymorfismeja. Kun efavirentsiä annettiin 600 mg:n vuorokausiannoksina 14 vuorokauden ajan, niillä tutkittavilla, joilla oli CYP2B6 \*6/\*6 -genotyyppi, efavirentsin C<sub>max</sub>-keskiarvo oli 2,25-kertainen verrattuna niiden tutkittavien C<sub>max</sub>-keskiarvoon, joilla oli CYP2B6 \*1/\*1 -genotyyppi. Efavirentsipitoisuuden ja QTc-ajan pitenemisen välillä havaittiin positiivinen yhteys. Pitoisuuden ja QTc-ajan välisen yhteyden perusteella tutkittavilla, joilla on CYP2B6 \*6/\*6 -genotyyppi, QTc-ajan pitenemisen keskiarvo on 8,7 ms ja 90 %:n luottamusvälin yläraja on 11,3 ms, kun hoitoa on annettu 600 mg:n vuorokausiannoksina 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

#### Antiviraalinen aktiivisuus

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

#### Resistenssi

Efavirentsin teho soluviljelmässä aminohapposubstituutioita käänteiskopioijaentsyymien kohdissa 48, 108, 179, 181 tai 236 sisältäviin virusvariantteihin tai proteaasissa aminohapposubstituutioita sisältäviin variantteihin oli sama kuin muuntelemattomiin viruskantoihin. Yksinkertaiset substituutiot, jotka johtivat suurimpaan efavirentsiresistenssiin soluviljelmissä, osuivat yhteen leusiinin vaihtumisen

isoleusiiniksi kohdassa 100 (L100I, 17–22 -kertainen resistenssi) ja lysiinin vaihtumisen asparagiiniksi kohdassa 103 (K103N, 18-33 -kertainen resistenssi) kanssa. Yli 100-kertainen herkkyuden väheneminen havaittiin niillä HIV-variantteilla, joissa muiden käänteiskopioijaentsyymien aminohapposubstituutioiden lisäksi ilmeni K103N-substituutio.

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

### Ristiresistenssi

Efavirensin, nevirapiinin ja delavirdiinin ristiresistenssi-profiilit soluviljelmässä osoittivat, että K103N-substituutioon liittyy herkkyuden häviäminen kaikille kolmelle NNRTI-lääkkeelle. Kaksi tutkitusta kolmesta delavirdiinille resistentistä kliinisestä isolaatista oli ristiresistenttejä efavirensille, ja niissä oli K103N-substituutio. Kolmas isolaatti, jossa oli substituutio käänteiskopioijaentsyymien kohdassa 236, ei ollut ristiresistentti efavirensille.

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

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

### Kliininen teho

Efavirensia ei ole tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, eli joiden CD4-arvo on  $< 50$  solua/mm<sup>3</sup>, eikä proteaasineistäjää eikä toista NNRTI-lääkettä saavilla potilailla. Kliinistä kokemusta kontrolloiduissa tutkimuksissa didanosiniä tai tsalsitabiinia sisältävillä yhdistelmillä on rajoitetusti.

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

1266 potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet efavirensia, lamivudiinia, NNRTI-lääkkeitä ja proteaasineistäjiä, osallistui randomoituun, avoimeen tutkimukseen (tutkimus 006), jossa efavirensia + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirensia + indinaviiria verrattiin indinaviiriin + tsidovudiiniin + lamivudiiniin. Lähtötason keskimääräinen CD4-solumäärä oli 341 solua/mm<sup>3</sup> ja lähtötason HIV-RNA-määrä 60 250 kopiota/ml. Tutkimuksen 006 tehokkuustulokset 614 potilaan ryhmästä, jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 48 viikkoa, on esitetty taulukossa 3. Vasteprosenttien analyysissä (the



non-completer equals failure analysis [NC = F]) puuttuviksi HIV-RNA-arvoiksi katsottiin yli 50 tai yli 400 kopiota/ml tutkimuksen jostakin syystä varhain lopettaneilla potilailla tai potilailla, joilta puuttui HIV-RNA-määritys, kun puuttuvaa mittauseroa edelsi tai sen jälkeen oli saatu määrittämisen mittausrajan yläpuolella oleva arvo.

**Taulukko 3: Tehokkuustulokset tutkimuksessa 006**

	n	Vasteprosentit (NC = F <sup>a</sup> ) Plasman HIV-RNA		Lähtötason CD4- soluarvon muutoskeskiarvo solua/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopiota/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 kopiota/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	
Hoito- ohjelma <sup>d</sup>		48 viikkoa	48 viikkoa	48 viikkoa
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, keskenjääminen = epäonnistuminen

<sup>b</sup> C.I., luottamusväli

<sup>c</sup> S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama

<sup>d</sup> EFV, efavirensi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri

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

Tutkimusten ACTG 364 ja 020 tehokkuustulokset ovat taulukossa 4. Tutkimukseen ACTG 364 otettiin 196 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasineestäjillä eikä NNRTI-lääkkeillä. Tutkimukseen 020 otettiin 327 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasineestäjillä eikä NNRTI-lääkkeillä. Lääkärit saivat muuttaa NRTI-lääkitystä potilaiden aloittaessa tutkimuksen. Hoitovaste oli paras niillä potilailla, joiden NRTI-lääke oli vaihdettu.

**Taulukko 4: Tehokkuustulokset tutkimuksissa ACTG 364 ja 020**

Tutkimus nro/ Hoito-ohjelmat <sup>b</sup>	n	%	Vasteprosentti (NC = F <sup>a</sup> ) Plasman HIV-RNA			Lähtötason CD4-soluarvon muutoskeskiarvo	
			(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I.)	solua/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Tutkimus ACTG 364 48 vk			< 500 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml		
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Tutkimus 020 24 vk			< 400 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml		
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, keskenjääminen = epäonnistuminen

<sup>b</sup> EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri; NRTI, nukleosidinen käänteiskopioijaentsyyminestäjä; NFV, nelfinaviiri

<sup>c</sup> C.I., niiden potilaiden osuuden luottamusväli, joilla saatiin vaste

<sup>d</sup> S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama

---, ei suoritettu

#### Pediatriset potilaat

AI266922 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin SUSTIVAn farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosinin ja emtrisitabiinin kanssa pediatrialle potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä ja pediatrialle potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. SUSTIVA-hoitoa sai kolmekymmentäseitsemän potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 6 vuotta (mediaani 0,7 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 5,88 log<sub>10</sub> kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 1 144 solua/mm<sup>3</sup> ja mediaani CD4+-prosentti oli 25 %. Mediaani tutkimusaika oli 132 viikkoa; 27 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (21/37) ja 46 % (17/37) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 215 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 6 %.

PACTG 1021 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin SUSTIVAn farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosinin ja emtrisitabiinin kanssa pediatrialle potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. SUSTIVA-hoitoa sai neljäkymmentäkolme potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 21 vuotta (mediaani 9,6 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,8 log<sub>10</sub> kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 367 solua/mm<sup>3</sup> ja mediaani CD4+-prosentti oli 18 %. Mediaani tutkimusaika oli 181 viikkoa; 16 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 77 % (33/43) ja 70 % (30/43) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 238 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 13 %.

PACTG 382 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin SUSTIVAn farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä nelfinaviirin ja NRTI-lääkityksen kanssa pediatrialle potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä sekä pediatrialle potilaille, jotka olivat saaneet NRTI-lääkitystä. SUSTIVA-hoitoa sai satakaksi potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 16 vuotta (mediaani 5,7 vuotta). Kahdeksankymmentäseitsemän prosenttia potilaista oli aiemmin saanut antiretroviraalista lääkitystä. Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,57 log<sub>10</sub> kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 755 solua/mm<sup>3</sup> ja mediaani CD4+-prosentti oli 30 %. Mediaani tutkimusaika oli 118 viikkoa; 25 % potilaista keskeytti tutkimuksen

ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (58/102) ja 43 % (44/102) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 128 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 5 %.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Ruoan vaikutus

Kovien efavirentsikapseleiden 600 mg kerta-annoksen biologinen hyötyosuus terveillä koehenkilöillä lisääntyi 22%, kun kerta-annos annettiin hyvin rasvapitoisen aterian yhteydessä, ja 17%, kun kerta-annos annettiin tavanomaisen aterian yhteydessä, verrattuna paaston jälkeen annetun 600 mg kerta-annoksen biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 4.4).

### Elintarvikkeeseen sekoitetun kovan kapselin sisällön biologinen hyötyosuus

Terveissä aikuisissa potilaissa efavirentsin AUC vastasi, annettaessa kolmen 200 mg:n kovan kapselin sisältönä sekoitettuna 2 teelusikalliseen tiettyä elintarviketta (omenasosetta, viinirypälehillaa, jogurttia tai äidinmaidonkorviketta), paaston jälkeen annetun ehjän kapselin AUC:n bioekvivalenttiperusteita.

### Jakaantuminen

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

### Biotransformaatio

Ihmisillä tehdyt tutkimukset ja *in vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, ovat osoittaneet, että efavirentsi metaboloituu pääasiassa P450-sytokromijärjestelmän kautta hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi, jotka edelleen glukuronisoituvat. Nämä metaboliitit eivät tehoa HIV-1-virukseen. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP3A4 ja CYP2B6 ovat efavirentsin metaboliasta vastuussa olevat tärkeimmät isoentsyymit ja että efavirentsi estii P450-isoentsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirentsi ei estänyt CYP2E1:ä, ja se estii CYP2D6:a ja CYP1A2:a vain pitoisuuksilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin kliinisesti saavutetut.

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

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

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

### Eliminaatio

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Sukupuoli, rotu, iäkkäät

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

### Pediatriset potilaat

Efavirentsin farmakokineettiset parametrit vakaassa tilassa pediatrisilla potilailla ennakoitiin populaatiofarmakokineettisen mallin avulla ja esitetään taulukossa 5 painoluokittain, jotka vastaavat suositeltuja annoksia.

**Taulukko 5: Efavirentsin (kapseli/ripottelu) ennakoitujen farmakokineettisten parametrien vakaassa tilassa HIV-tartunnan saaneilla pediatrisilla potilailla**

Paino	Annos	Keskimääräinen AUC <sub>(0-24)</sub> µM·h	Keskimääräinen C <sub>max</sub> µg/ml	Keskimääräinen 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 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirensia ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Efavirensi aiheutti rotilla sikiöiden resorboitumista. Epämuodostumia havaittiin kolmella 20:sta efavirensia saaneen makakiapinan sikiöstä/vastasyntyneestä poikasesta annoksilla, joilla efavirensin pitoisuudet plasmassa olivat samat kuin ihmisellä. Anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä kielen liikakasvua todettiin yhdellä sikiöllä, mikro-oftalmiaa toisella ja suulakihalkio kolmannella. Efavirensia saaneilla rotilla ja kaniineilla ei todettu epämuodostumia.

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### SUSTIVA 50 mg kova kapseli

Kapselin ydin: Natriumlauryylisulfaatti, Laktoosimonohydraatti, Magnesiumstearaatti, Natriumtärkkelysglykolaatti

Kapselikuori: Liivate, Natriumlauryylisulfaatti, Keltainen rautaoksidi (E172), Titaanidioksidi (E171), Piidioksidi (E551).

Painoväri: Karminihappo (E120), Indigokarmiini (E132), Titaanidioksidi (E171)

#### SUSTIVA 100 mg kova kapseli

Kapselin ydin: Natriumlauryylisulfaatti, Laktoosimonohydraatti, Magnesiumstearaatti, Natriumtärkkelysglykolaatti.

Kapselikuori: Liivate, Natriumlauryylisulfaatti, Titaanidioksidi (E171), Piidioksidi (E551)

Painoväri: Karminihappo (E120), Indigokarmiini (E132), Titaanidioksidi (E171)

#### SUSTIVA 200 mg kova kapseli

Kapselin ydin: Natriumlauryylisulfaatti, Laktoosimonohydraatti, Magnesiumstearaatti, Natriumtärkkelysglykolaatti

Kapselikuori: Liivate, Natriumlauryylisulfaatti, Keltainen rautaoksidi (E172), Piidioksidi (E551)

Painoväri: Karminihappo (E120), Indigokarmiini (E132), Titaanidioksidi (E171)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

SUSTIVA 50 mg kova kapseli  
SUSTIVA 100 mg kova kapseli  
3 vuotta.

SUSTIVA 200 mg kova kapseli  
Purkit: 3 vuotta.  
Läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

SUSTIVA 50 mg kova kapseli  
HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljin. Kussakin pahvipakkauksessa on yksi purkki, jossa on 30 kovaa kapselia.

SUSTIVA 100 mg kova kapseli  
HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljin. Kussakin pahvipakkauksessa on yksi purkki, jossa on 30 kovaa kapselia.

SUSTIVA 200 mg kova kapseli  
HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljin. Kussakin pahvipakkauksessa on yksi purkki, jossa on 90 kovaa kapselia.  
Yksittäispakatut, alumiini/PVC-läpipainopakkaukset, joissa 42 x 1 kovaa kapselia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

### Käyttö pediatrialle potilaille

Vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 3,5 kg:n painoisille lapsille sekä aikuisille, jotka eivät pysty nielemään kapseleita, kapselin sisältö voidaan antaa sirottelemalla se pieneen määrään ruokaa (1–2 teelusikallista). Potilasta ja hänen hoitajaansa on kehotettava avaamaan kapseli varovaisesti, jotta kapselin sisältö ei valuisi pois tai leviäisi ilmaan. Kapselia on suositeltavaa pitää siten, että kansiosa on ylhäällä. Kapselin kansiosa vedetään irti pohjaosasta, ja kapselin sisältö sekoitetaan ruokaan pienessä astiassa. Seos on nautittava mahdollisimman pian, kuitenkin viimeistään 30 minuutin kuluttua sekoittamisesta. Efavirentsi-ruokaseoksen nauttimisen jälkeen tyhjään sekoitusastiaan lisätään vielä pieni määrä (noin 2 teelusikallista) ruokaa. Sitä sekoitetaan astiaan mahdollisesti jääneiden lääkejäänteiden siirtämiseksi ruokaan, jonka annetaan potilaalle. Potilas ei saa nauttia mitään muuta ruokaa 2 tuntiin efavirentsin antamisesta.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/110/001 - 004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. toukokuuta 1999.  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuu 2014.

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 249,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tummankeltainen, kapselinmuotoinen, painatus ”SUSTIVA” molemmilla puolilla.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

SUSTIVAA käytetään antiviraaliseen yhdistelmähoitoon aikuisilla, nuorilla ja yli 3 kuukauden ikäisillä ja yli 3,5 kg:n painoisilla lapsilla, joilla on ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1-infektio).

SUSTIVAA ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio eli joiden CD4-arvo on < 50 solua/mm<sup>3</sup>, tai proteaasineestäjähoidon epäonnistuttua. Vaikka ristiresistenssiä efavirensin ja proteaasineestäjien kesken ei ole dokumentoitu, tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa proteaasineestäjään perustuvan yhdistelmähoiton tehosta SUSTIVAA sisältävän hoidon epäonnistuttua.

Yhteenveto kliinisistä ja farmakodynaamisista tiedoista, ks. kohta 5.1.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa hoito.

#### Annostus

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

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

#### *Aikuiset*

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

#### *Annoksen säätäminen*

Jos efavirensia annetaan yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannos on suurennettava 400 mg:aan joka 12. tunti ja SUSTIVA-annosta on pienennettävä 50 % eli 300 mg:aan



kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirensin alkuperäinen annos tulisi palauttaa (ks. kohta 4.5).

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

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

Efavirensin turvallisuutta ja tehoa alle kolmen kuukauden ikäisten tai alle 3,5 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Efavirensi suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan. Efavirensin ottaminen ruoan kanssa voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Efavirensia ei tule käyttää elbasviirin ja gratsopreviirin kanssa, koska efavirensi voi alentaa elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Rohdosvalmisteita, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), ei saa käyttää samanaikaisesti efavirensin kanssa, sillä efavirensin pitoisuus plasmassa voi alentua ja kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on:

- sukuanamneesissa äkkikuolema tai joiden elektrokardiogrammissa on synnynnäinen QTc-ajan pidentyminen, tai joilla on jokin muu sairaus, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa.
- anamneesissa oireinen sydämen rytmihäiriö tai joilla on kliinisesti merkittävä bradykardia tai sydämen vajaatoiminta, johon liittyy alentunut vasemman kammion ejektiofraktio.
- vaikea elektrolyyttitasapainon häiriö, esim. hypokalemia tai hypomagnesemia.

Potilaat, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (rytmihäiriöille altistavat lääkkeet).

Näitä lääkkeitä ovat:

- ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet
- neuroleptit, masennuslääkkeet
- tietyt antibiootit, mukaan lukien eräät seuraavien ryhmien lääkkeitä: makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet
- tietyt väsyttämättömät antihistamiinit (terdenafiini, astemitsoli)
- sisapridi
- flekainidi
- tietyt malarialääkkeet
- metadoni.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Efavirensin käyttö samanaikaisesti sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5). Efavirensin samanaikainen käyttö velpatasviirin/sofosbuviirin/voksilapreviirin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Efavirensin käyttö samanaikaisesti glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa voi alentaa glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen tehon pienemiseen. Efavirensin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

#### Ihottuma

Efavirensilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt lievää tai kohtalaista ihottumaa, joka yleensä häviää hoidon jatkuessa. Sopiva antihistamiini- ja/tai kortikosteroidilääkitys voi parantaa siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta, vetistävä hilselyä tai haavaumia, on raportoitu alle 1%:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista. Erythema multiformen tai Stevens-Johnsonin oireyhtymän insidenssi oli noin 0,1%. Efavirensihoito tulee keskeyttää potilailla, joilla esiintyy vaikeaa rakkulaista, hilsilevää ihottumaa, limakalvo-oireita tai kuumetta. Jos efavirensilääkitys keskeytetään, muidenkin retroviruslääkkeiden käytön keskeyttämistä tulee harkita, jotta resistentin viruksen kehittymiseltä vältytään (ks. kohta 4.8).

Kokemus efavirentsihoidosta muiden NNRTI-lääkkeiden käytön keskeyttäneillä potilailla on vähäistä (ks. kohta 4.8). Efavirentsin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on ilmennyt hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) muiden NNRTI-lääkkeiden käytön yhteydessä.

### Psykiatriset oireet

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

### Hermosto-oireet

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

### Kouristukset

Efavirentsiä saavilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on havaittu kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä myös anamneesissa ollut kouristustaipumusta. Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lähinnä maksassa metaboloituvia antikonvulsiveja, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia, voi olla tarpeen seurata näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Kun interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinia annettiin yhdessä efavirentsin kanssa, karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät (ks. kohta 4.5). Hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin todettu kouristuksia, on aina noudatettava varovaisuutta.

### QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä on havaittu efavirentsin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Vaihtoehtoja efavirentsilille on harkittava, kun samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, jolla tiedetään olevan kääntyvien kärkien takykardian riski tai kun valmistetta käytetään potilaille, joilla kääntyvien kärkien takykardian riski on suurentunut.

### Maksahaitat

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

### Ruoan vaikutus

Efavirentsin ottaminen ruoan kanssa saattaa lisätä efavirentsiä sisältävien lääkkeiden (ks. kohta 5.2) ja voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.8). Efavirentsiä suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

## Immuunireaktivaatio–oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* (aiemmalta nimeltään *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

## Paino ja metaboliset parametrit

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

## Osteonekroosi

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

## Erityisryhmät

### *Maksasairaus*

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

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

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

## *Munuaisten vajaatoiminta*

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

## *Iäkkäät potilaat*

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

## Pediatriset potilaat

Efavirensin vaikutuksia alle 3 kk:n ikäisillä tai alle 3,5 kg:n painoisilla lapsilla ei ole tutkittu. Efavirensia ei siksi pidä antaa alle 3 kk:n ikäisille lapsille. Kalvopäällysteiset efavirensitabletit eivät sovellu alle 40 kg:n painoisille lapsille.

Ihottumaa ilmoitettiin 59:lla efavirensia saaneesta 182 lapsesta (32 %) ja se oli vaikea-asteista kuudella. Ennen efavirensihoidon aloittamista lapsilla voidaan harkita sopivaa ennaltaehkäisevää antihistamiinihoitoa.

## Laktoosi

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

## *QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet*

Efavirensia ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavanlaisten lääkkeiden kanssa (ne voivat pidentää QTc-aikaa ja aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa): ryhmään IA ja III kuuluvat rytmihäiriölääkkeet, neuroleptit ja masennuslääkkeet, tietyt antibiootit, mukaan lukien eräät seuraavien ryhmien aineista: makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet, tietyt väsyttämättömät antihistamiinit (terdenafiini, astemitsoli), sisapridi, flekainidi, tietyt malarialääkkeet ja metadoni (ks. kohta 4.3).

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

### Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

### *Elbasviiri/gratsopreviiri*

Efavirensin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se saattaa johtaa elbasviirin/gratsopreviirin virologisen vasteen häviämiseen. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4-induktion aiheuttamasta elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksien merkittävästä alenemisesta plasmassa (ks. kohta 4.3).

### *Mäkikuisma (Hypericum perforatum)*

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

### Muut yhteisvaikutukset

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

**Taulukko 1: Yhteisvaikutukset efavirensin ja muiden lääkevalmisteiden välillä aikuisilla**

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirensin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>HIV-viruslääkkeet</b>		
<b>Proteasainestäjät</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirensi (400 mg x 1/100 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔* (↓ 9 – ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 – ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 – ↓ 51)	Efavirensin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Jos atatsanaviiriä on käytettävä samanaikaisesti jonkin NNRTI-lääkkeen kanssa, voidaan harkita atatsanaviiri-/ritonaviiri-yhdistelmän annosten suurentamista tasolle 400 mg/200 mg yhteiskäytössä efavirensin kanssa ja potilaan tilan huolellista seurantaa.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirensi (400 mg x 1/200 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔*/** (↓ 10 – ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 – ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöä annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirensia. Atatsanaviirin C <sub>min</sub> -arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirensi (300 mg x 2*/100 mg x 2/600 mg x 1)  *suositusannosta pienemmät annokset, samanlaisia löydöksiä on odotettavissa suositusannoksia käytettäessä.	Darunaviiri: AUC : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induktio) Efavirensi: AUC : ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-esto)	Efavirensin ja darunaviiri/ritonaviiriyhdistelmän 800/100 mg x 1 samanaikainen käyttö voi johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C <sub>min</sub> -arvoon. Jos efavirensia käytetään samanaikaisesti darunaviirin/ritonaviirin kanssa, tulee käyttää darunaviirin/ritonaviirin annosta 600/100 mg x 2. Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirensi (700 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fosamprenaviiri/sakinaviiri/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei suositella, sillä molempien proteasainestäjien pitoisuudet pienenevät todennäköisesti merkitsevästi.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	<p>Indinaviiri:  AUC : ↓ 31 % (↓ 8 – ↓ 47)  C<sub>min</sub> : ↓ 40 %</p> <p>Indinaviiri-altistuksen havaittiin pienenevän vastaavassa määrin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg/vrk. (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirentsi:  Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia</p>	<p>Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen voimakkuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalle harkitaan sekä efavirentsiä että indinaviiria sisältävää lääkitystä.</p> <p>Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä käytetään indinaviirin tai indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.</p>
Indinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (800 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	<p>Indinaviiri:  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></p> <p>Efavirentsi:  Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia</p> <p>Kun indinaviiria käytettiin yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa, sen C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo (0,33 mg/l) oli suurempi kuin historialliset C<sub>min</sub>-keskiarvot (0,15 mg/l), kun pelkkää indinaviiria käytettiin 800 mg annoksina 8 h välein. HIV-1-positiivisilla potilailla (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen verrattavissa näihin HIV-negatiivisilla vapaaehtoisilla saatuihin tietoihin.</p>	<p>Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.</p>



Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirentsi</p> <p>Lopinaviiri-/ritonaviiri-tabletit/efavirentsi (400/100 mg x 2 /600 mg x 1)</p> <p>(500/125 mg x 2 /600 mg x 1)</p>	<p>Lopinaviirialtistus pieni huomattavasti.</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg x 2 ilman efavirentsiä</p>	<p>Efavirentsiä käytettäessä on harkittava lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävien pehmeiden kapseleiden tai oraaliliuoksen annoksen suurentamista 33 % (4 kapselia/~6,5 ml x 2 sen sijaan, että annos olisi 3 kapselia/5 ml x 2). Varovaisuutta on noudatettava, sillä tämä annosmuutos ei välttämättä riitä kaikkien potilaiden kohdalla. Lopinaviiri-/ritonaviiritablettien annos tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, kun niitä käytetään samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1 käytettävän efavirentsin kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.</p>
<p>Nelfinaviiri/efavirentsi (750 mg aina 8 h välein /600 mg x 1)</p>	<p>Nelfinaviiri: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 – ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 33) Yhdistelmä oli yleisesti ottaen hyvin siedetty.</p>	<p>Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2/600 mg x 1)	<p>Ritonaviiri:  Aamun AUC: ↑ 18 % (↑ 6 – ↑ 33)  Illan AUC: ↔  Aamun C<sub>max</sub>: ↑ 24 % (↑ 12 – ↑ 38)  Illan C<sub>max</sub>: ↔  Aamun C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 9 – ↑ 86)<sup>b</sup>  Illan C<sub>min</sub>: ↑ 24 % (↑ 3 – ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 – ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 – ↑ 46)<sup>b</sup>  (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen)</p> <p>Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa ja maksaentsyymiarvojen suurenemista esiintyi). Efavirentsin ja pienannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	Jos efavirentsiä käytetään pienannoksisen ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon, että efavirentsiin liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys saattaa suurentua mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi.
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi edellä. Efavirentsin käyttö yhdessä ainoana proteaasinestäjänä käytettävän sakinaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
<b>CCR5-estäjät</b>		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg x 2/600 mg x 1)	<p>Maraviroki:  AUC<sub>12</sub>: ↓ 45 % (↓ 38 – ↓ 51)  C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 37 – ↓ 62)  Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, ja niiden muuttuminen on epätodennäköistä.</p>	Ks. maravirokia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvedo.
<b>Integraasinestäjät</b>		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg kerta-annos/ -)	<p>Raltegraviiri:  AUC: ↓ 36 %  C<sub>12</sub>: ↓ 21 %  C<sub>max</sub>: ↓ 36 %  (UGT1A1-induktio)</p>	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>NRTI- ja NNRTI-lääkkeet</b>		

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
NRTI-lääkkeet/efavirentsi	Efavirentsin ja NRTI-lääkkeillä ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia lamivudiinia, tsidovudiinia ja tenofoviiridisoproksiilia lukuun ottamatta. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä NRTI-lääkkeet metaboloituvat eri reittiä kuin efavirentsi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä tai eliminaatioreiteistä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen samanaikainen käyttö ei osoittautunut suotuisaksi tehon ja turvallisuuden kannalta, joten efavirentsin ja muiden NNRTI-lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg x 3 / 600 mg x 1)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A:n induktio – vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤25 %:n kasvua.	Bosepreviirin minimipitoisuudet (trough) plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin minimipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.
Telapreviiri/efavirentsi (1125 mg 8 tunnin välein / 600 mg x 1)	Telapreviiri (suhteutettu annokseen 750 mg 8 tunnin välein): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 – ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 – ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 – ↓ 34)% Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 – ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 – ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 – ↓ 19)% (CYP3A-induktio efavirentsilla)	Jos efavirentsiä ja telapreviiriä annetaan samanaikaisesti, telapreviirin annoksen tulee olla 1125 mg 8 tunnin välein.
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 – ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 – ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 – ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymin induktio)	Simepreviirin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi merkittävästi simepreviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu efavirentsin CYP3A-induktiosta. Tämä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Simepreviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri	↔sofosbuviiri ↓velpatasviiri ↔efavirentsi	Sofosbuviirin/velpatasviirin samanaikainen käyttö efavirentsin kanssa johti velpatasviirin systeemisen altistuksen vähenemiseen (noin 50 %). Velpatasviiriin kohdistuvan vaikutuksen mekanismi on efavirentsin aiheuttama CYP3A- ja CYP2B6-induktio. Sofosbuviirin/velpatasviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ks. lisätietoja sofosbuviirin/velpatasviirin valmisteyhteenvedosta.
Velpatasviiri/sofosbuviiri/voksilapreviiri	↓velpatasviiri ↓voksilapreviiri	Efavirentsin samanaikaista käyttöä velpatasviirin/sofosbuviirin/voksilapreviirin kanssa ei suositella, koska se saattaa alentaa velpatasviirin ja voksilapreviirin pitoisuuksia. Ks. lisätietoja velpatasviirin/sofosbuviirin/voksilapreviirin valmisteyhteenvedosta.
Proteaasin estäjä: Elbasviiri/gratsopreviiri	↓elbasviiri ↓gratsopreviiri ↔efavirentsi	Efavirentsin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se saattaa johtaa elbasviirin/gratsopreviirin virologisen vasteen häviämiseen. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4-induktion aiheuttamasta elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksien merkittävästä alenemisesta plasmassa. Ks. lisätietoja elbasviirin/gratsopreviirin valmisteyhteenvedosta.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Glekapreviiri/pibrentasviiri	↓glekapreviiri ↓ pibrentasviiri	Efavirentsin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa saattaa alentaa glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen tehon pienenemiseen. Efavirentsin samanaikaista käyttöä glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa ei suositella. Ks. lisätietoa glekapreviirin/pibrentasviirin valmisteyhteenvedosta.
<b>Antibiootit</b>		
Atsitromysiini/efavirentsi ( <sup>600</sup> mg kerta-annos/ <sup>400</sup> mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg aina 12 h välein/400 mg x 1)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 – ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-induktio) Kun HIV-negatiiviset vapaaehtoiset saivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä, 46 %:lle heistä kehittyi ihottumaa.	Plasman klaritromysiinipitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Muiden vaihtoehtojen (esim. atsitromysiinin) käyttöä klaritromysiinin sijasta voidaan harkita. Efavirentsiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1/600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 – ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 – ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50 %, jos sitä käytetään efavirentsin kanssa. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista on harkittava, jos rifabutiinia käytetään 2 tai 3 kertaa viikossa yhdessä efavirentsin kanssa. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Potilaskohtainen siedettävyyden ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1/600 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 – ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos vähintään 50 kg painava potilas käyttää efavirentsiä rifampisiinin kanssa, suurentamalla efavirentsiannos 800 mg:aan/vrk saatetaan saavuttaa samanlainen altistus kuin käytettäessä 600 mg/vrk efavirentsiannoksia ilman rifampisiinia. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Potilaskohtainen siedettävyyden ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiiniannosta ei tarvitse muuttaa, mukaan lukien 600 mg:n annos.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Sienilääkkeet</b>		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg aina 12 h välein/600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 – ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 – ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 – ↓ 58) (ittrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-ittrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 – ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 – ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 – ↓ 60) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitsevää farmakokinetiikan muutosta.	Itrakonatsolia koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, joten on harkittava jonkin muun sienilääkkeen käyttöä.
Posakonatsoli/efavirentsi --/400 mg x 1	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G-induktio)	Posakonatsolin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei potilaalle koituvaa hyötyä ylitä hoidon riskejä.
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2/400 mg x 1)  Vorikonatsoli/efavirentsi (400 mg x 2/300 mg x 1)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % Vorikonatsoli: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 – ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 – ↑ 53) * Efavirentsi: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 – ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** * verrattuna pelkkiin 200 mg x 2 vorikonatsoliannoksiin ** verrattuna pelkkiin 600 mg x 1 efavirentsiannoksiin (oksidatiivisen metabolian kilpaileva estyminen)	Kun efavirentsiä käytetään yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannosta on suurennettava tasolle 400 mg x 2 ja efavirentsiannosta on pienennettävä 50 %, ts. tasolle 300 mg x 1. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on palattava aiempaan efavirentsiannokseen.
Flukonatsoli/efavirentsi (200 mg x 1/400 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteeseen annosta ei tarvitse muuttaa.
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.



Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>Malerialäkkeet</b>		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan/600 mg kerran vuorokaudessa)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malerialääkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61)  Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakonin/proguaniilin ja efavirentsin yhteiskäyttöä pitää välttää.
<b>Matoläkkeet</b>		
Pratsikvanteeli/efavirentsi tai ritonaviiri (kerta-annos)	Pratsikvanteeli: AUC: ↓ 77 %	Samanaikaista käyttöä efavirentsin kanssa ei suositella, sillä efavirentsin aiheuttama maksametabolian lisääntyminen johtaa plasman pratsikvanteelipitoisuuksien merkittävään laskuun ja mahdollisesti hoidon epäonnistumiseen. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, voidaan harkita pratsikvanteeliannoksen suurentamista.
<b>LIIKAHAPPOISUUSLÄÄKKEET</b>		
Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidi/efavirentsi (30 ml kerta-annos/400 mg kerta-annos) Famotidiini/efavirentsi (40 mg kerta-annos /400 mg kerta-annos)	Sen paremmin alumiini-/magnesiumhydroksidiantasidit kuin famotidiinikaan eivät vaikuttaneet efavirentsin imeytymiseen.	Efavirentsin käyttö samanaikaisesti mahan pH:ta muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti vaikuta efavirentsin imeytymiseen.
<b>ANKSIOLYYTIT</b>		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 – ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 – ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>ANTIAGOAGULANTIT</b>		

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Varfariinin tai asenokumarolin teho ja pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua efavirentsin vaikutuksesta.	Varfariinin tai asenokumarolin annosta voidaan joutua muuttamaan.
<b><i>EPILEPSIALÄÄKKEET</i></b>		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg x 1/600 mg x 1)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 – ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 – ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 – ↓ 44) Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 – ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 – ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 – ↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio; efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Aktiivisen karbamatsepiini-epoksidimetaboliitin vakaan tilan AUC, C <sub>max</sub> ja C <sub>min</sub> eivät muuttuneet. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsepiini-annosten samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa. Vaihtoehtoisen epilepsialääkkeen käyttöä on harkittava. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialääkkeet	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialääkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti efavirentsin kanssa.	Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialääkkeen kanssa, epilepsialääkkeen pitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg x 2/600 mg x 1)	Efavirentsin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävässä määrin. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että valproiinihapon farmakokinetiikka ei muutu kliinisesti merkittävässä määrin.	Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa. Potilaiden epilepsian hoitotasapainoa tulee seurata.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat yksinomaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä ja metaboliareiteistä kuin efavirentsi.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
<b>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)</b>		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1/600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 – ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 – ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 – ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 – ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Sertraliiniannoksen mahdollinen suurentaminen on toteutettava kliinisen vasteen perusteella. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg x 1/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili (ts. voimakas CYP2D6-estovaikutus) on samankaltainen kuin paroksetiinillakin, joten voidaan olettaa, että myöskään fluoksetiinilla ei ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä</b>		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (hitaasti liukeneva) /600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6:n induktio)	Bupropioniannoksen suurentaminen toteutetaan kliinisen vasteen perusteella, mutta bupropionin suurinta suositeltua annosta ei pidä ylittää. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
<b>ANTIHIISTAMIINIT</b>		
Setiritsiini/efavirentsi (10 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Setiritsiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 – ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET</b>		
<b>Kalsiuminestäjät</b>		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1/600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 – ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 – ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 – ↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 – ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 – ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 – ↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 – ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 – ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 – ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitseväenä.	Diltiatseemiannoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Kalsiuminestäjien annoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
<b>LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET</b>		
<b>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</b>		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1/600 mg x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 – ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 – ↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 – ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 – ↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 – ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 – ↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 – ↓ 26)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. atorvastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 – ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 – ↑ 12)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Pravastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. pravastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Simvastatiini:  AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73)  C<sub>max</sub>: ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79)  Simvastatiinihappo:  AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68)  C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 32 – ↓ 58)  Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä:  AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68)  C<sub>max</sub>: ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78)  (CYP3A4-induktio)  Efavirentsin käyttö yhdessä atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuta efavirentsin AUC- eikä C<sub>max</sub>-arvoihin.</p>	<p>Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. simvastatiinin valmisteyhteenvedo).  Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.</p>
Rosuvastatiini/efavirentsi	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini eliminoituu lähinnä erittymällä muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.</p>	<p>Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<b><i>HORMONAALINEN EHKÄISY</i></b>		
<p>Ehkäisytabletit: etinyyli-estradioli + norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg+0,25 mg x 1/600 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25)  Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti):  AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67)  C<sub>max</sub>: ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52)  C<sub>min</sub>: ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85)  Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti):  AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87)  C<sub>max</sub>: ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83)  C<sub>min</sub>: ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90)  (metabolian induktio)  Efavirentsi: ei kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta.  Kyseisten vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>	<p>Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).</p>

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Injektiot: depomedroksiprogesteroni-asetaatit (DMPA)/efavirentsi (150 mg kerta-annos DMPA:ta lihakseen)	3 kk pituisessa lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja MPA:n farmakokinetiikassa efavirentsiä sisältävää antiretroviroshoitoa käyttävien ja tällaista lääkitystä käyttämättömien henkilöiden välillä. Myös toiset tutkijat saivat samankaltaisia tuloksia, joskin plasman MPA-pitoisuuksissa oli toisessa tutkimuksessa enemmän vaihtelua. Efavirentsiä ja DMPA:ta käyttävien henkilöiden plasman progesteronipitoisuudet pysyivät molemmissa tutkimuksissa pieninä, sopien ovulaation estymiseen.	Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, joten hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Implantaatti: etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreelitaltistuksen pieneminen on todennäköistä (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu satunnaisia etonogestreelin ehkäisytehon pettämisistä efavirentsille altistuneilla potilailla.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressantitaltistus todennäköisesti pienenee (CYP3A4-induktio). Kyseiset immunosuppressantit eivät todennäköisesti vaikuta efavirentsitaltistukseen.	Kyseisten immunosuppressanttien annoksia tulee ehkä muuttaa. On suositeltavaa seurata immunosuppressanttien pitoisuuksia tarkoin vähintään 2 viikon ajan (kunnes pitoisuudet vakiintuvat) efavirentsihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.
<b>OPIOIDITTOMAT KIPULÄÄKKEET</b>		
Metamitsoli/efavirentsi	Efavirentsin antaminen samanaikaisesti metamitsolin – joka indusoi metaboloivia entsyymejä, kuten CYP2B6:ta ja CYP3A4:tä – kanssa voi pienentää efavirentsin pitoisuutta plasmassa, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä.	Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun metamitsolia ja efavirentsiä annetaan samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkepitoisuuksia on seurattava asianmukaisesti.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>OPIOIDIT</b>		
Metadoni/efavirentsi (vakaa ylläpitoannos, 35–100 mg x 1/600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 – ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisia ruisku- huumeiden käyttäjiä koskeneessa tutkimuksessa efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö johti plasman metadonipitoisuuksien pienenemiseen ja opiaattivieroituksen merkkeihin. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden hillitsemiseksi.	Samanaikaista käyttöä efavirentsin kanssa pitää välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Buprenorfiinialtistuksen pienenemisestä huolimatta kenelläkään potilaista ei esiintynyt vieroitusoireita. Kummankaan lääkkeen annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun buprenorfiinia ja efavirentsiä käytetään samanaikaisesti.

<sup>a</sup> 90 % luottamusväli, ellei toisin mainita.

<sup>b</sup> 95 % luottamusväli.

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

##### Raskaus

Efavirentsiä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila sitä vaadi. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää tehdä raskaustesti ennen efavirentsihoidon aloittamista (ks. kohta 5.3).

Seitsemän retrospektiivistä raporttia löydöksistä on ollut yhtäpitäviä hermostoputken poikkeavuuden kanssa, mukaan lukien meningomyelosee. Kaikissa näissä tapauksissa äidit altistuivat efavirentsiä sisältävälle hoidolle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (pois lukien efavirentsiä kiinteänä kombinaationa sisältävät tablettivalmisteet). Lisäksi kiinteänä kombinaationa efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävillä tableteilla on raportoitu kaksi tapausta

(yksi prospektiivinen ja yksi retrospektiivinen), joihin liittyi hermostoputken poikkeavuuden kanssa yhtäpitäviä tapahtumia. Näiden tapausten syy-yhteyttä efavirentsin käyttöön ei ole osoitettu ja niiden syytekijä on tuntematon. Koska hermostoputken poikkeavuus syntyy sikiönkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (aikana jolloin hermostoputki sulkeutuu), tämä mahdollinen riski koskisi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana efavirentsin käyttäneitä naisia.

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

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

### Imetys

Efavirentsin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirentsin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava efavirentsihoidon ajaksi. On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### *Yhteenveto turvallisuusprofiilista*

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

Efavirentsiä sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuusprofiilia pitkäaikaiskäytössä on arvioitu kontrolloidussa tutkimuksessa (006), jossa potilaat saivat joko efavirentsiä + tsidovudiinia +



lamivudiinia (n = 412, keskimäärin 180 viikon ajan) tai efavirensia + indinaviiria (n = 415, keskimäärin 102 viikon ajan) tai indinaviiria + tsidovudiinia + lamivudiinia (n = 401, keskimäärin 76 viikon ajan). Efavirensia pitkäaikaiskäyttöön tässä tutkimuksessa ei liittynyt mitään uutta turvallisuutta koskevaa huolenaihetta

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
melko harvinaiset	yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
yleiset	hypertriglyseridemia*
melko harvinaiset	hyperkolesterolemia*
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
yleiset	poikkeavat unet, ahdistuneisuus, depressio, unettomuus*
melko harvinaiset	tunteiden ailahtelevuus, aggressiot, sekavuustilat, euforinen mieliala, aistiharhat, mania, vainoharhat, psykoosi <sup>‡</sup> , itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset, katatonia*
harvinaiset	aistiharhat <sup>‡‡</sup> , neuroosi <sup>‡‡</sup> , itsemurha <sup>‡‡‡</sup>
<b>Hermosto</b>	
yleiset	pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt <sup>‡</sup> , tarkkaavaisuuden häiriöt (3,6 %), huimaus (8,5 %), päänsärky (5,7 %), uneliaisuus (2,0 %)*
melko harvinaiset	agitaatio, amnesia, ataksia, koordinaatiokyvyn muutokset, kouristukset, ajattelun poikkeavuudet, vapina <sup>‡</sup>
<b>Silmät</b>	
melko harvinaiset	näön hämärtyminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
melko harvinaiset	tinnitus <sup>‡</sup> , kierto huimaus
<b>Verisuonisto</b>	
melko harvinaiset	punoitus <sup>‡</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
yleiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
melko harvinaiset	haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	
yleiset	kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)*, kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)*, kohonnut gamma-glutamyyli transferaasi (GGT)*
melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus
harvinaiset	maksan vajaatoiminta <sup>‡‡‡</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
hyvin yleiset	ihottuma (11,6 %)*
yleiset	kutina
melko harvinaiset	erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
harvinaiset	allerginen valoihottuma <sup>‡</sup>

Sukupuolielimet ja rinnat	
melko harvinaiset	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleiset	väsytys

\*,<sup>†</sup>,<sup>‡</sup> Ks. lisätietoja kohdasta c. *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus.*

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta*

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

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

#### *Ihottuma*

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

Ihottumat ovat yleensä lievää kohtalaiseen vaihtelevia makulopapulaarisia ihomuutoksia, jotka ilmaantuvat kahden ensimmäisen viikon kuluessa efavirensilääkityksen aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma häviää kuukauden kuluessa efavirensihoitoa jatkettaessa. Efavirensihoito voidaan aloittaa uudestaan potilailla, jotka keskeyttävät hoidon ihottuman takia. Sopivien antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttöä suositellaan aloitettaessa efavirensilääkitys uudelleen.

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

#### *Psykiatriset oireet*

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

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

Näiden vakavien psykiatristen haittavaikutusten vaara näyttää olevan suurempi potilailla, joilla on ollut jokin psykiatrisen sairaus. Tällä potilasryhmällä edellä mainittujen tapahtumien esiintyvyydet

vaihtelivat maanisten reaktioiden 0,3 %:n ja vaikean masennuksen ja itsemurha-ajatusten 2,0 %:n välillä. Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on myös raportoitu itsemurhia, harhaluuloisuushäiriöitä, psykoosityypistä käyttäytymistä ja katatoniaa.

#### *Hermosto-oireet*

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

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

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

#### *Osteonekroosi*

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

#### *Poikkeavat laboratorioarvot*

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

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

#### *Metaboliset parametrit*

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

#### Pediatriiset potilaat

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

#### Muut erityisryhmät

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset. ATC-koodi: J05A G03

## Vaikutusmekanismi

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

## Sydämen elektrofysiologia

Efavirensin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa kolmen hoidon vaihtovuoroisessa QT-tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin vaikuttavaan lääkeaineeseen ja lumevalmisteeseen kolmivaiheista kiinteän jakson (*fixed single sequence 3-period*) asetelmaa käyttäen. Tutkimuksessa oli mukana 58 tervettä tutkittavaa, joilla oli CYP2B6:n polymorfismeja. Kun efavirensia annettiin 600 mg:n vuorokausiannoksina 14 vuorokauden ajan, niillä tutkittavilla, joilla oli CYP2B6 \*6/\*6 -genotyyppi, efavirensin C<sub>max</sub>-keskiarvo oli 2,25-kertainen verrattuna niiden tutkittavien C<sub>max</sub>-keskiarvoon, joilla oli CYP2B6 \*1/\*1 -genotyyppi. Efavirensipitoisuuden ja QTc-ajan pitenemisen välillä havaittiin positiivinen yhteys. Pitoisuuden ja QTc-ajan välisen yhteyden perusteella tutkittavilla, joilla on CYP2B6 \*6/\*6 -genotyyppi, QTc-ajan pitenemisen keskiarvo on 8,7 ms ja 90 %:n luottamusvälin yläraja on 11,3 ms, kun hoitoa on annettu 600 mg:n vuorokausiannoksina 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

## Antiviraalinen aktiivisuus

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

## Resistenssi

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

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

## Ristiresistenssi

Efavirensin, nevirapiinin ja delavirdiinin ristiresistenssiprofiilit soluviljelmässä osoittivat, että K103N-substituutioon liittyy herkkyuden häviäminen kaikille kolmelle NNRTI-lääkkeelle. Kaksi tutkitusta kolmesta delavirdiinille resistentistä kliinisestä isolaatista oli ristiresistenttejä efavirensille, ja niissä oli K103N-substituutio. Kolmas isolaatti, jossa oli substituutio käänteiskopioijaentsyymien kohdassa 236, ei ollut ristiresistentti efavirensille.

Efavirensilla tehtäviin kliinisiin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla, joilla näkyi merkkejä hoidon epäonnistumisesta (viruskuorman kimmovaste), arvioitiin PBMC:stä eristettyjen virusisolaattien

herkkyyttä NNRTI-lääkkeille. Aiemmin efavirentsille resistenteiksi kuvatut 13 isolaattia olivat resistenttejä myös nevirapiinille ja delavirdiinille. Viidellä näistä NNRTI-lääkkeille resistenteistä isolaateista havaittiin käänteiskopioijaentsyymissä K103N-substituutio tai valiin korvautuminen isoleusiinilla kohdassa 108 (V108I). Kolme efavirentsihoidon epäonnistumisen jälkeen tutkittua isolaattia olivat edelleen herkkiä efavirentsille soluviljelmässä ja ne olivat myös herkkiä nevirapiinille ja delavirdiinille.

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

### Kliininen teho

Efavirentsiä ei ole tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, eli joiden CD4-arvo on < 50 solua/mm<sup>3</sup>, eikä proteaasineestäjää eikä toista NNRTI-läkettä saavilla potilailla. Kliinistä kokemusta kontrolloiduissa tutkimuksissa didanosiniin tai tsalsitabiiniin sisältävillä yhdistelmillä on rajoitetusti.

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

1266 potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet efavirentsiä, lamivudiinia, NNRTI-läkkeitä ja proteaasineestäjiä, osallistui randomoituun, avoimeen tutkimukseen (tutkimus 006), jossa efavirentsiä + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirentsiä + indinaviiria verrattiin indinaviiriin + tsidovudiiniin + lamivudiiniin. Lähtötason keskimääräinen CD4-solumäärä oli 341 solua/mm<sup>3</sup> ja lähtötason HIV-RNA-määrä 60 250 kopiota/ml. Tutkimuksen 006 tehokkuustulokset 614 potilaan ryhmästä, jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 48 viikkoa, on esitetty taulukossa 2. Vasteprosenttien analyysissä (the non-completer equals failure analysis [NC = F]) puuttuviksi HIV-RNA-arvoiksi katsottiin yli 50 tai yli 400 kopiota/ml tutkimuksen jostakin syystä varhain lopettaneilla potilailla tai potilailla, joilta puuttui HIV-RNA-määritys, kun puuttuvaa mittausarvoa edelsi tai sen jälkeen oli saatu määrityksen mittausrajan yläpuolella oleva arvo.

**Taulukko 2: Tehokkuustulokset tutkimuksessa 006**

	n	Vasteprosentit (NC = F <sup>a</sup> ) Plasman HIV-RNA		Lähtötason CD4- soluarvon muutoskeskiarvo solua/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopiota/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 kopiota/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	
Hoito- ohjelma <sup>d</sup>		48 viikkoa	48 viikkoa	48 viikkoa
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, keskenjääminen = epäonnistuminen

<sup>b</sup> C.I., luottamusväli

<sup>c</sup> S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama

<sup>d</sup> EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri

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

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

**Taulukko 3: Tehokkuustulokset tutkimuksissa ACTG 364 ja 020**

Tutkimus nro/ Hoito-ohjelmat <sup>b</sup>	n	%	Vasteprosentti (NC = F <sup>a</sup> ) Plasman HIV-RNA			Lähtötason CD4-soluarvon muutoskeskiarvo	
			(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I.)	solua/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Tutkimus ACTG 364 48 vk			< 500 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml		
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Tutkimus 020 24 vk			< 400 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml		
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, keskenjääminen = epäonnistuminen

<sup>b</sup> EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri; NRTI, nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymineistäjä; NFV, nelfinaviiri

<sup>c</sup> C.I., niiden potilaiden osuuden luottamusväli, joilla saatiin vaste

<sup>d</sup> S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama

---, ei suoritettu

#### Pediatriset potilaat

AI266922 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin SUSTIVAn farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosinin ja emtrisitabiinin kanssa pediatrialle potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä ja pediatrialle potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. SUSTIVA-hoitoa sai kolmekymmentäseitsemän potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 6 vuotta (mediaani 0,7 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 5,88 log<sub>10</sub> kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 1 144 solua/mm<sup>3</sup> ja mediaani CD4+-prosentti oli 25 %. Mediaani tutkimusaika oli 132 viikkoa; 27 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (21/37) ja 46 % (17/37) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 215 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 6 %.

PACTG 1021 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin SUSTIVAn farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosinin ja emtrisitabiinin kanssa pediatrialle potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. SUSTIVA-hoitoa sai neljäkymmentäkolme potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 21 vuotta (mediaani 9,6 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,8 log<sub>10</sub> kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 367 solua/mm<sup>3</sup> ja mediaani CD4+-prosentti oli 18 %. Mediaani tutkimusaika oli

181 viikkoa; 16 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 77 % (33/43) ja 70 % (30/43) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 238 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 13 %.

PACTG 382 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin SUSTIVAn farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä nefinaviirin ja NRTI-lääkityksen kanssa pediatriisille potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, sekä pediatriisille potilaille, jotka olivat saaneet NRTI-lääkitystä. SUSTIVA-hoitoa sai satakaksi potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 16 vuotta (mediaani 5,7 vuotta). Kahdeksankymmentäseitsemän prosenttia potilaista oli aiemmin saanut antiretroviraalista lääkitystä. Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,57 log<sub>10</sub> kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 755 solua/mm<sup>3</sup> ja mediaani CD4+-prosentti oli 30 %. Mediaani tutkimusaika oli 118 viikkoa; 25 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (58/102) ja 43 % (44/102) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 128 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 5 %.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Ruokailun vaikutus

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

### Jakaantuminen

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

### Biotransformaatio

Ihmisillä tehdyt tutkimukset ja *in vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, ovat osoittaneet, että efavirentsi metaboloituu pääasiassa P450-sytokromijärjestelmän kautta hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi, jotka edelleen glukuronisoituvat. Nämä metaboliitit eivät tehoa HIV-1-virukseen. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP3A4 ja CYP2B6 ovat efavirentsin metaboliasta vastuussa olevat tärkeimmät isoentsyymit ja että efavirentsi esti P450-isoentsyymejä



2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirensi ei estänyt CYP2E1:ä, ja se esti CYP2D6:a ja CYP1A2:a vain pitoisuuksilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin kliinisesti saavutetut.

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

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

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

### Eliminaatio

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Sukupuoli, rotu, iäkkäät

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

### Pediatriset potilaat

Efavirensin farmakokineettiset parametrit vakaassa tilassa pediatrisilla potilailla ennakoitiin populaatiofarmakokineettisen mallin avulla ja esitetään taulukossa 4 painoluokittain, jotka vastaavat suositeltuja annoksia.

**Taulukko 4: Efavirensin (kapseli / ripottelu) ennakoitujen farmakokineettisten parametrien vakaassa tilassa HIV-tartunnan saaneilla pediatrisilla potilailla**

Paino	Annos	Keskimääräinen AUC <sub>(0-24)</sub> µM·h	Keskimääräinen C <sub>max</sub> µg/ml	Keskimääräinen 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 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirentsia ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Efavirentsi aiheutti rotilla sikiöiden resorboitumista. Epämuodostumia havaittiin kolmella 20:sta efavirentsia saaneen makakiapinan sikiöstä/vastasyntyneestä poikasesta annoksilla, joilla efavirentsin pitoisuudet plasmassa olivat samat kuin ihmisellä. Anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä kielen liikakasvua todettiin yhdellä sikiöllä, mikro-oftalmiaa toisella ja suulakihalkio kolmannella. Efavirentsia saaneilla rotilla ja kaniineilla ei todettu epämuodostumia.

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumlauryylisulfaatti

Hydroksipropyyliselluloosa

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Keltainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

## Painoväri

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli

Karmiinihappo (E120)

Indigokarmiini (E132)

Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljain. Kussakin pahvipakkauksessa on yksi purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. 30 tai 90 (3 x 30, kerrannaispakkaus) kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa alumiini/PVC-läpipainopakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/110/008 - purkki

EU/1/99/110/009 - läpipainopakkaus

EU/1/99/110/010 - läpipainopakkaus

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. toukokuuta 1999.

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuu 2014.

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Iso-Britannia

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

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELON JA ETIKETIN TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 50 mg kovat kapselit  
efavirentsi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Kukin kova kapseli sisältää: efavirentsiä 50 mg

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/110/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

SUSTIVA 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ulkopakkaus: 2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus  
PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELON JA ETIKETIN TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 100 mg kovat kapselit  
efavirentsi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää: efavirentsiä 100 mg

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/110/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

SUSTIVA 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ulkopakkaus: 2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus  
PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELON JA ETIKETIN TEKSTI  
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELON TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 200 mg kovat kapselit  
efavirentsi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää: efavirentsiä 200 mg

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kovaa kapselia: purkki  
42 x 1 kovaa kapselia: läpipainopakkaus

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/110/003: purkki  
EU/1/99/110/004: läpipainopakkaus

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

SUSTIVA 200 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ulkopakkaus: 2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus  
PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYN TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 200 mg kovat kapselit  
efavirentsi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELON JA ETIKETIN TEKSTI  
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELON TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 600 mg kalvopäällysteiset tabletit  
efavirentsi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: efavirentsiä 600 mg

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Purkki:  
30 kalvopäällysteistä tablettia

Läpipainopakkaus:  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Purkki:  
EU/1/99/110/008

Läpipainopakkaus:  
EU/1/99/110/009

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

SUSTIVA 600 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ulkopakkaus: 2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.



## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ulkopakkaus

PC:

SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUSTEN MONIPAKKAUKSEN KOTELON TEKSTI (ML. BLUE BOX -  
TEKSTI)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 600 mg kalvopäällysteiset tabletit  
efavirentsi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: efavirentsiä 600 mg

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x 30 x 1) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/110/010

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

SUSTIVA 600 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ulkopakkaus: 2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus  
PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUKSEN TEKSTI, OSA MONIPAKKAUSTA  
(ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)  
30 x 1 TABLETTIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 600 mg kalvopäällysteiset tabletit  
efavirentsi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: efavirentsiä 50 mg.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää: laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
Monipakkaus sisältää kolme rasiaa, joista kussakin on 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Ei myydä erillisinä.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/110/010

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

SUSTIVA 600 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ulkopakkaus: 2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYN TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SUSTIVA 600 mg kalvopäällysteinen tabletti  
efavirentsi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### SUSTIVA 50 mg kovat kapselit

Efavirentsi

#### efavirentsi

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA
3. Miten SUSTIVAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SUSTIVAN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään

SUSTIVA, jonka vaikuttava aine on efavirentsi, on retroviruslääkkeisiin kuuluva ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Se on **retroviruslääke, joka taistelee ihmisen immuunikatovirusta (HIV-1-infektiota) vastaan** vähentäen virusten määrää veressä. Sitä käytetään aikuisille, nuorille ja 3 kuukauden ikäisille tai sitä vanhemmille lapsille, jotka painavat vähintään 3,5 kg.

Lääkäri on määrännyt SUSTIVAA, koska sinulla on HIV-infektio. SUSTIVA vähentää virusten määrää veressä, kun sitä käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Tämä vahvistaa immuunijärjestelmää ja vähentää HIV-1-infektioon liittyvien sairauksien ilmaantumisen riskiä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA

##### Älä ota SUSTIVAA

- **jos olet allerginen** efavirentsille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus.**
- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten muutoksia sydämen rytmissä tai lyöntinopeudessa, hidas sydämensyke, tai vaikea sydänsairaus.**
- jos lähisukulaisesi (vanhempi, isovanhempi, veli tai sisar) on kuollut äkillisesti sydänsairauteen tai sairastaa synnynnäistä sydänsairautta.
- jos lääkäri on kertonut sinulle, että veresi elektrolyyttipitoisuus, kuten kalium- tai magnesiumipitoisuus, on korkea tai matala.



- **jos käytät tällä hetkellä jotakin** seuraavista lääkkeistä (katso myös kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Sustiva”):
  - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)
  - **bepriidiili** (sydänlääke)
  - **sisapridi** (närvästyslääke)
  - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
  - **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
  - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (psykykenlääke)
  - **elbasviiri tai gratsopreviiri** (käytetään hepatiitti C:n hoidossa)
  - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon).
  - **flekainidi, metoprololi** (rytmihäiriölääkkeitä)
  - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
  - **triatsoli-sienilääkkeet**
  - **tietyt malarialääkkeet**
  - **metadoni** (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon).

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

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat SUSTIVAA.

- **SUSTIVAA on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos SUSTIVA-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Lääke ei paranna HIV-infektiota, ja sinulle saattaa edelleen kehittyä tulehduksia tai muita sairauksia, jotka liittyvät HIV-tautiin.
- Hoitavan lääkärin tulee seurata terveydentilaasi, kun käytät SUSTIVAA.
- **Kerro lääkärille:**
  - **jos sinulla on ollut jokin psyykinen sairaus** kuten masennus tai olet väärinkäyttänyt alkoholia tai päihteitä. Kerro heti lääkärille, jos olosi on masentunut, ajattelet itsemurhaa tai sinulla on epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
  - **jos sinulla on ollut epilepsia-kohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei SUSTIVA-hoito vaikuta niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialääkettä.
  - **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi aktiivinen krooninen maksatulehdus.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksavaivojen riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja hän käyttää antiretroviraalista yhdistelmälääkitystä. Lääkäri saattaa määrätä sinulle verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi tai vaihtaa sinulle toisen lääkkityksen. **Älä ota SUSTIVAA, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota SUSTIVAA*).
  - **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**

- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat SUSTIVA-hoidon:**
  - **huimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä hättävähäikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
  - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta SUSTIVAn käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla SUSTIVA-hoidon yhteydessä tavanomaista suurempi.
  - **tulehduksen tai infektion merkit.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektoita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
  - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierroksen heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoiton kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkipu (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

### Lapset ja nuoret

SUSTIVAA ei suositella alle 3 kuukauden ikäisten tai alle 3,5 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

### Muut lääkevalmisteet ja SUSTIVA

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

**Kerro lääkäriille** tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

- **Muut HIV-lääkkeet:**
  - proteaasineestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasineestäjäannoksen muuttamista.
  - maraviroki
  - efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta käyttää yhdessä SUSTIVAn kanssa, sillä se SUSTIVAn vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri, simepreviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri.
- **Bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit**, mm. tuberkuloosilääkkeet ja AIDSiin liittyvien *Mycobacterium avium* -ryhmän bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkäri voi harkita annoksen muuttamista tai jonkin muun antibiootin käyttöä. Myös SUSTIVA-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
  - vorikonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren SUSTIVA-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
  - itrakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
  - posakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Loisinfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - pratsikvanteeli: SUSTIVA saattaa pienentää veren pratsikvanteelipitoisuuksia. Jos otat samanaikaisesti näitä kahta lääkettä, lääkäri voi tarvittaessa suositella pratsikvanteeliannoksen suurentamista.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - artemeetteri/lumefantriini: SUSTIVA saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
  - atovakoni/proguaniili: SUSTIVA saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. SUSTIVA saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää SUSTIVAn tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. SUSTIVA saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **Metamitsoli**, kipu- ja kuumelääke.
- **Sertraliini** (masennuslääke): lääkärin tulee ehkä muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Bupropioni** (masennuslääke sekä tupakoinnin lopettamisen tukena käytettävä lääke): lääkäri joutuu ehkä muuttamaan bupropioniannostasi.

- **Diltiatseemi ja muut samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiumkanavan salpaajat), joita tyypillisesti käytetään korkean verenpaineen ja sydänongelmien hoitoon:** lääkärin tulee ehkä muuttaa kalsiumkanavan salpaajien annosta SUSTIVA-hoitosi aloittamisen yhteydessä.
- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin SUSTIVA-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immunosuppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisy pistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky). SUSTIVA saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. SUSTIVA-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut SUSTIVA-hoidosta.
- **Varfariini ja asenokumaroli** (veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uute** (rohdosvalmiste).
- **Sydämen rytmiin vaikuttavat lääkevalmisteet:**
  - **Rytmihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten flekainidi tai metoprololi.
  - **Masennuksen hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini.
  - **Antibiootit**, muun muassa seuraaviin ryhmiin kuuluvat: makrolidit, fluorokinolonit tai imidatsoli.

#### **SUSTIVA ruuan ja juoman kanssa**

SUSTIVAn ottaminen tyhjän vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää SUSTIVA-hoidon yhteydessä.

#### **Raskaus ja imetys**

**Naisten tulee välttää raskaaksi tulemista SUSTIVA-hoidon aikana ja 12 viikon ajan sen jälkeen.**

Lääkäri määrää sinua ehkä tekemään raskaustestin ennen SUSTIVA-hoidon aloittamista varmistaakseen, että et ole raskaana.

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

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

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

SUSTIVA-hoidon aikana **ei saa imettää.**

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitsit imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

**SUSTIVA sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.**

Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

### **SUSTIVA sisältää**

**laktoosia jokaisessa 600 mg:n vuorokausiannoksessa**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten SUSTIVAA otetaan**

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

Aikuisten annos on 600 mg kerran päivässä.

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

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

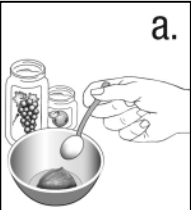
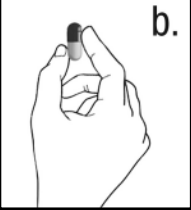
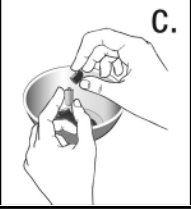

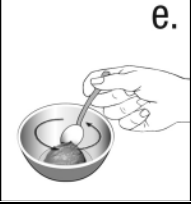
- SUSTIVA 50 mg kovia kapseleita saa antaa 3,5 kg:n painoisille, 3 kuukauden ikäisille lapsille ja vanhemmille nuorille, jotka osaavat niellä kovan kapselin. Lapsille, jotka eivät osaa niellä kovaa kapselia, voidaan kapseli aikaista ja kapselin sisältö antaa sekoitettuna pieneen määrään ruokaa.
- Yli 40 kg:n painoisten lasten ja nuorten annos on 600 mg kerran päivässä.
- Alle 40 kg:n painoisten lasten kerran päivässä otettava annos lasketaan painon perusteella alla olevan kaavion mukaisesti:

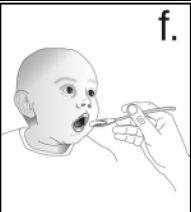
<b>Paino kg</b>	<b>Efavirensin annos (mg)</b>	<b>Kapseleiden tai tablettien lukumäärä ja vahvuus</b>
3,5 – < 5	100	yksi 100 mg:n kapseli
5 – < 7,5	150	yksi 100 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
7,5 – < 15	200	yksi 200 mg:n kapseli
15 – < 20	250	yksi 200 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
20 – < 25	300	kolme 100 mg:n kapselia
25 – < 32,5	350	kolme 100 mg:n kapselia + yksi 50 mg:n kapseli
32,5 – < 40	400	kaksi 200 mg:n kapselia
≥ 40	600	yksi 600 mg:n kapseli TAI kolme 200 mg:n kapselia

Lapsille, jotka eivät pysty nielemään kapseleita, lääkäri voi suositella kovan kapselin avaamista ja sen sisällön sekoittamista pienen elintarvikemäärän (esim. 1-2 teelusikallisen jogurttia) kanssa. Kapselit on

avattava varovasti, kapselin sisällön hävikin tai ilmaan hajaantumisen välttämiseksi. Pidä kapseli korkki ylöspäin ja vedä korkki kapselin rungosta. Käytä pientä astiaa sekoittamiseen. Anna sekoitus lapselle mahdollisimman pian, kuitenkin viimeistään 30 minuutin kuluttua sekoittamisesta elintarvikkeeseen. Varmista että lapsi syö koko annoksen sekoitettua elintarviketta ja kapselin sisältöä. Lisää pieni määrä (noin 2 teelusikallista) elintarviketta tyhjään sekoitusastiaan, sekoita se mahdollisiin lääkkeen jäännöksiin, ja varmista jälleen että lapsi syö koko määrän. Lapsen ei pidä nauttia mitään elintarviketta kahden tunnin aikana. Lääkäri voi myös suositella tätä SUSTIVAn ottomenetelmää aikuisille, jotka eivät voi niellä kapseleita.

### Ohjeet ripottelua varten:

1	Vältä päivittäisen SUSTIVA-annoksen antamista tunnin ajan ruokailun jälkeen.	
2	Pese ja kuivaa kätesi ennen kapselin avaamista ja ripottelua ja sen jälkeen.	
3	Valitse pehmeä ruoka, josta lapsi pitää. Esimerkkejä ovat mm. omenasose, viinirypälehillon, jogurtti ja äidinmaidonkorvike. Aikuisilla tehdyssä makututkimuksessa SUSTIVA sekoitettuna viinirypälehillon sai korkeimman arvosanan.	
4	Laita 1–2 teelusikallista ruokaa pieneen astiaan (kuva a).	
5	<b>SUSTIVA-kapselit on avattava varovasti astian päällä, kuten vaiheissa 6–7 kuvataan, jotta sisältöä ei joudu hukkaan.</b>	
6	Pidä käsiäsi astian yläpuolella ja pitele kapselia siten, että korkki on ylöspäin (ks. kuva b).	
7	Vedä korkki varovasti irti kapselin rungosta (kuva c).	
8	Ripottele kapselin sisältö ruokaan (kuva d).	
9	Jos päivittäinen annos on enemmän kuin yksi kapseli, noudata vaiheita 5–8 jokaisen kapselin kohdalla. <b>Älä</b> lisää enempää ruokaa.	
10	Sekoita kapselin sisältö ruokaan (kuva e).	
<b>Vaiheet 11–14 on suoritettava 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta:</b>		

11	Anna ruoan ja kapselin sisällön seos lapselle ja varmista, että hän syö koko määrän (kuva f).	
12	Lisää hieman (n. 2 teelusikallista) ruokaa tyhjään sekoitusastiaan (kuva a).	
13	Sekoita huolellisesti varmistaaksesi, ettei astiaan jää lääkkeen jäänteitä (kuva e).	
14	Syötä lapselle jälleen koko määrä (kuva f).	
15	<b>Älä anna lapselle muuta ruokaa 2 tuntiin.</b>	

### Jos otat enemmän SUSTIVAA kuin sinun pitäisi

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

### Jos unohdat ottaa SUSTIVAN

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

### Jos lopetat SUSTIVAN käytön

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

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

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa. HIV-infektiota hoidettaessa voi olla vaikeaa tietää, johtuuko tietty haittavaikutus SUSTIVANsta, muista samanaikaisesti käyttämistäsi lääkkeistä vai itse HIV-infektiosta.

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

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

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

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

**Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:**

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

- ihottuma

### **Yleinen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)**

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

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

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

### **Melko harvinainen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta)**

- hermostuneisuus, unohtelu, sekavuus, kouristuskohtaukset, epätavalliset ajatukset
- näön hämärtyminen
- kiertohuimaus
- vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus
- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka voi aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (erythema multiforme - ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, ihon kutina tai vatsakipu, joiden syynä on maksatulehdus
- miesten rintojen suureneminen
- vihaisuus, mielialan muuttuminen, aistiharhat, mania (psykyen sairaustila, jonka ominaispiirteitä ovat yliaktiivisuus [“vauhdikkuus”], epätavallinen iloisuus tai ärtyneisyys), vainoharhat, itsemurha-ajatukset, katatonia (tila, jossa potilas on liikkumaton ja puhumaton jonkin aikaa)
- korvien vinkuminen, soiminen tai muu jatkuva ääni
- tremor (vapina)
- punoitus.

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

- veren kolesterolipitoisuuden kohoamista.

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

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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



## 5. SUSTIVAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä SUSTIVA sisältää

- Jokainen SUSTIVA kova kapseli sisältää vaikuttavana aineena 50 mg efavirentsia.
- Kovan kapselin sisältämän jauheen muut aineet ovat: natriumlauryylisulfaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti ja natriumtärkkelysglykolaatti.
- Kapselikuori sisältää: liivatetta, natriumlauryylisulfaattia, keltaista rautaoksidia (E172), titaanidioksidia (E171) ja piidioksidia.
- Kapselin painoväri sisältää karminihappoa (E120), indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

SUSTIVA 50 mg kapseleita on saatavana 30 kapselin purkeissa.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Iso-Britannia

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

### Muut tiedonlähteet

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

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **SUSTIVA 100 mg kovat kapselit** Efavirentsi

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

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA
3. Miten SUSTIVAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SUSTIVAN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään**

SUSTIVA, jonka vaikuttava aine on efavirentsi, on retroviruslääkkeisiin kuuluva ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Se on **retroviruslääke, joka taistelee ihmisen immuunikatovirusta (HIV-infektiota) vastaan** vähentäen virusten määrää veressä. Sitä käytetään aikuisille, nuorille ja 3 kuukauden ikäisille tai sitä vanhemmille lapsille, jotka painavat vähintään 3,5 kg.

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA**

##### **Älä ota SUSTIVAA:**

- **jos olet allerginen** efavirentsille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus.**
- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten muutoksia sydämen rytmissä tai lyöntinopeudessa, hidas sydämensyke, tai vaikea sydänsairaus.**
- jos lähisukulaisesi (vanhempi, isovanhempi, veli tai sisar) on kuollut äkillisesti sydänsairauteen tai sairastaa synnynnäistä sydänsairautta.
- jos lääkäri on kertonut sinulle, että veresi elektrolyyttipitoisuus, kuten kalium- tai magnesiumipitoisuus, on korkea tai matala.

- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä (katso myös kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Sustiva”):**
  - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)
  - **bepriidiili** (sydänlääke)
  - **sisapridi** (näistästyslääke)
  - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
  - **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
  - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (psykyenlääke)
  - **elbasviiri tai gratsopreviiri** (käytetään hepatiitti C:n hoidossa)
  - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
  - **flekainidi, metoprololi** (rytmihäiriölääkkeitä)
  - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
  - **triatsoli-sienilääkkeet**
  - **tietyt malarialääkkeet**
  - **metadoni** (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon).

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

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat SUSTIVAA.

- **SUSTIVAA on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos SUSTIVA-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Lääke ei paranna HIV-infektiota, ja sinulle saattaa edelleen kehittyä tulehduksia tai muita sairauksia, jotka liittyvät HIV-tautiin.
- Hoitavan lääkärin tulee seurata terveydentilaasi, kun käytät SUSTIVAA.
- **Kerro lääkärille:**
  - **jos sinulla on ollut jokin psyykinen sairaus** kuten masennus tai olet väärinkäyttänyt alkoholia tai päihteitä. Kerro heti lääkärille, jos olosi on masentunut, ajattelet itsemurhaa tai sinulla on epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
  - **jos sinulla on ollut epileptiakohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei SUSTIVA-hoito vaikuta niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialääkettä.
  - **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi aktiivinen krooninen maksatulehdus.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksavaivojen riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja hän käyttää antiretroviraalista yhdistelmälääkitystä. Lääkäri saattaa määrätä sinulle verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi tai vaihtaa sinulle toisen lääkkityksen. **Älä ota SUSTIVAA, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota SUSTIVAA*).
  - **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**

- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat SUSTIVA-hoidon:**
  - **huimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä haittavaikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
  - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta SUSTIVAn käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla SUSTIVA-hoidon yhteydessä tavanomaista suurempi.
  - **tulehduksen tai infektion merkit.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektoita vastaan. Jos havaitset tulehduksellisia oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskipua, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
  - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierroon heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoito kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkipu (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

### Lapset ja nuoret

SUSTIVAA ei suositella alle 3 kuukauden ikäisten tai alle 3,5 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

### Muut lääkevalmisteet ja SUSTIVA

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

**Kerro lääkärille** tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

- **Muut HIV-lääkkeet:**
  - proteaasineestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atansanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasineestäjäannoksen muuttamista.
  - maraviroki
  - efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä SUSTIVAn kanssa, sillä se sisältää vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri, simepreviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri.
- **Bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit**, mm. tuberkuloosilääkkeet ja AIDSiin liittyvien *Mycobacterium avium* -ryhmän bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkäri voi harkita annoksen muuttamista tai jonkin muun antibiootin käyttöä. Myös SUSTIVA-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
  - vorikonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren SUSTIVA-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
  - itrakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
  - posakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Loisinfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - pratsikvanteeli: SUSTIVA saattaa pienentää veren pratsikvanteelipitoisuuksia. Jos otat samanaikaisesti näitä kahta lääkettä, lääkäri voi tarvittaessa suositella pratsikvanteeliannoksen suurentamista
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - artemeetteri/lumefantriini: SUSTIVA saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
  - atovakoni/proguaniili: SUSTIVA saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoini, fenobarbitaali. SUSTIVA saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää SUSTIVAn tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. SUSTIVA saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **Metamitsoli**, kipu- ja kuumelääke.
- **Sertraliini** (masennuslääke): lääkärin tulee ehkä muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Bupropioni** (masennuslääke sekä tupakoinnin lopettamisen tukena käytettävä lääke): lääkäri joutuu ehkä muuttamaan bupropioniannostasi.

- **Diltiatseemi ja muut samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiumkanavan salpaajat), joita tyyppillisesti käytetään korkean verenpaineen ja sydänongelmien hoitoon:** lääkärin tulee ehkä muuttaa kalsiumkanavan salpaajien annosta SUSTIVA-hoitosi aloittamisen yhteydessä.
- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin SUSTIVA-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immunosuppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisy pistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky). SUSTIVA saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. SUSTIVA-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut SUSTIVA-hoidosta.
- **Varfariini ja asenokumaroli** (veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uute** (rohdosvalmiste).
- **Sydämen rytmiin vaikuttavat lääkevalmisteet:**
  - **Rytmihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten flekainidi tai metoprololi.
  - **Masennuksen hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini.
  - **Antibiootit**, muun muassa seuraaviin ryhmiin kuuluvat: makrolidit, fluorokinolonit tai imidatsoli.

#### **SUSTIVA ruuan ja juoman kanssa**

SUSTIVAn ottaminen tyhjiin vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää SUSTIVA-hoidon yhteydessä.

#### **Raskaus ja imetys**

**Naisten tulee välttää raskaaksi tulemistä SUSTIVA-hoidon aikana ja 12 viikon ajan sen jälkeen.**

Lääkäri määrää sinua ehkä tekemään raskaustestin ennen SUSTIVA-hoidon aloittamista varmistaakseen, että et ole raskaana.

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

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

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

SUSTIVA-hoidon aikana **ei saa imettää.**

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

**SUSTIVA sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.**

Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

### SUSTIVA sisältää

**laktoosia jokaisessa 600 mg:n vuorokausiannoksessa**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## 3. Miten SUSTIVAA otetaan

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

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

### Käyttö lapsille ja nuorille


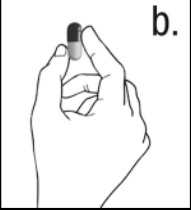
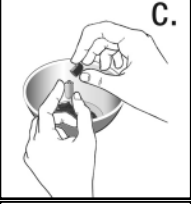

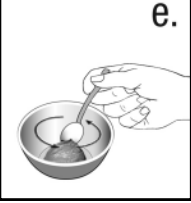
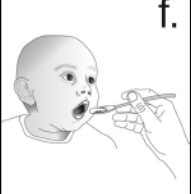
- SUSTIVA 100 mg kovia kapsелеita saa antaa 3,5 kg:n painoisille, 3 kuukauden ikäisille lapsille ja vanhemmille nuorille, jotka osaavat niellä kovan kapselin. Lapsille, jotka eivät osaa niellä kovaa kapselia, voidaan kapseli aikaista ja kapselin sisältö antaa sekoitettuna pieneen määrään ruokaa.
- Yli 40 kg:n painoisten lasten ja nuorten kerran päivässä otettava annos lasketaan painon perusteella alla olevan kaavion mukaisesti:

Paino kg	Efavirensin annos (mg)	Kapselien tai tablettien lukumäärä ja vahvuus
3,5 – < 5	100	yksi 100 mg:n kapseli
5 – < 7,5	150	yksi 100 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
7,5 – < 15	200	yksi 200 mg:n kapseli
15 – < 20	250	yksi 200 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
20 – < 25	300	kolme 100 mg:n kapselia
25 – < 32,5	350	kolme 100 mg:n kapselia + yksi 50 mg:n kapseli
32,5 – < 40	400	kaksi 200 mg:n kapselia
≥ 40	600	yksi 600 mg:n kapseli TAI kolme 200 mg:n kapselia

Lapsille, jotka eivät pysty nielemään kapsелеita, lääkäri voi suositella kovan kapselin avaamista ja sen sisällön sekoittamista pieneen elintarvikemäärän (esim. 1–2 teelusikallisen jogurttia) kanssa. Kapselit on avattava varovasti, kapselin sisällön hävikin tai ilmaan hajaantumisen välttämiseksi. Pidä kapseli korkki ylöspäin ja vedä korkki kapselin rungosta. Käytä pientä astiaa sekoittamiseen. Anna sekoitus

lapselle mahdollisimman pian, kuitenkin viimeistään 30 minuutin kuluttua sekoittamisesta elintarvikkeeseen. Varmista että lapsi syö koko annoksen sekoitettua elintarviketta ja kapselin sisältöä. Lisää pieni määrä (noin 2 teelusikallista) elintarviketta tyhjiin sekoitusastiaan, sekoita se mahdollisiin lääkkeen jäännöksiin, ja varmista jälleen että lapsi syö koko määrän. Lapsen ei pidä nauttia mitään elintarviketta kahden tunnin aikana. Lääkäri voi myös suositella tätä SUSTIVAn ottomenetelmää aikuisille, jotka eivät voi niellä kapseleita.

### Ohjeet ripottelua varten:

1	Vältä päivittäisen SUSTIVA-annoksen antamista tunnin ajan ruokailun jälkeen.	
2	Pese ja kuivaa kätesi ennen kapselin avaamista ja ripottelua ja sen jälkeen.	
3	Valitse pehmeä ruoka, josta lapsi pitää. Esimerkkejä ovat mm. omenasose, viinirypälehillon, jogurtti ja äidinmaidonkorvike. Aikuisilla tehdyssä makututkimuksessa SUSTIVA sekoitettuna viinirypälehillon sai korkeimman arvosanan.	
4	Laita 1–2 teelusikallista ruokaa pieneen astiaan (kuva a).	
5	<b>SUSTIVA-kapselit on avattava varovasti astian päällä, kuten vaiheissa 6–7 kuvataan, jotta sisältöä ei joudu hukkaan.</b>	
6	Pidä käsiäsi astian yläpuolella ja pitele kapselia siten, että korkki on ylöspäin (ks. kuva b).	
7	Vedä korkki varovasti irti kapselin rungosta (kuva c).	
8	Ripottele kapselin sisältö ruokaan (kuva d).	
9	Jos päivittäinen annos on enemmän kuin yksi kapseli, noudata vaiheita 5–8 jokaisen kapselin kohdalla. <b>Älä</b> lisää enempää ruokaa.	
10	Sekoita kapselin sisältö ruokaan (kuva e).	
<b>Vaiheet 11–14 on suoritettava 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta:</b>		
11	Anna ruoan ja kapselin sisällön seos lapselle ja varmista, että hän syö koko määrän (kuva f).	



12	Lisää hieman (n. 2 teelusikallista) ruokaa tyhjään sekoitusastiaan (kuva a).
13	Sekoita huolellisesti varmistaaksesi, ettei astiaan jää lääkkeen jäänteitä (kuva e).
14	Syötä lapselle jälleen koko määrä (kuva f).
15	<b>Älä anna lapselle muuta ruokaa 2 tuntiin.</b>

### **Jos otat enemmän SUSTIVAA kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohtat ottaa SUSTIVAN**

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

### **Jos lopetat SUSTIVAN käytön**

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa. HIV-infektiota hoidettaessa voi olla vaikeaa tietää, johtuuko tietty haittavaikutus SUSTIVANsta, muista samanaikaisesti käyttämistäsi lääkkeistä vai itse HIV-infektiosta.

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

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

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

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

### **Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:**

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

- ihottuma.

#### **Yleinen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)**

- poikkeavat unet, keskittymisvaikeudet, huimaus, päänsärky, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, koordinaatio- tai tasapainohäiriöt

- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- kutina
- väsymys
- ahdistunut tai masentunut olo.

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

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

### **Melko harvinainen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta)**

- hermostuneisuus, unohtelu, sekavuus, kouristuskohtaukset, epätavalliset ajatukset
- näön hämärtyminen
- kiertohuimaus
- vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus
- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka voi aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (erythema multiforme - ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, ihon kutina tai vatsakipu, joiden syynä on maksatulehdus
- miesten rintojen suureneminen
- vihaisuus, mielialan muuttuminen, aistiharhat, mania (psykyen sairaustila, jonka ominaispiirteitä ovat yliaktiivisuus [“vauhdikkuus”], epätavallinen iloisuus tai ärtyneisyys), vainoharhat, itsemurha-ajatukset, katatonia (tila, jossa potilas on liikkumaton ja puhumaton jonkin aikaa)
- korvien vinkuminen, soiminen tai muu jatkuva ääni
- tremor (vapina)
- punoitus.

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

- veren kolesterolipitoisuuden kohoamista.

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

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. SUSTIVAn säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä SUSTIVA sisältää

- Jokainen SUSTIVA kova kapseli sisältää vaikuttavana aineena 100 mg efavirentsia.
- Kovan kapselin sisältämän jauheen muut aineet ovat: natriumlauryylisulfaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti ja natriumtärkkelysglykolaatti.
- Kapselikuori sisältää: liivatetta, natriumlauryylisulfaattia, titaanidioksidia (E171) ja piidioksidia.
- Kapselin painoväri sisältää karmiinihappoa (E120), indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

SUSTIVA 100 mg kapseleita on saatavana 30 kapselin purkeissa.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Iso-Britannia

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

### Muut tiedonlähteet

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### SUSTIVA 200 mg kovat kapselit efavirentsi

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA
3. Miten SUSTIVAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SUSTIVAN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään

SUSTIVA, jonka vaikuttava aine on efavirentsi, on retroviruslääkkeisiin kuuluva ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Se on **retroviruslääke, joka taistelee ihmisen immuunikatovirusta (HIV-infektiota) vastaan** vähentäen virusten määrää veressä. Sitä käytetään aikuisille, nuorille ja 3 kuukauden ikäisille tai sitä vanhemmille lapsille, jotka painavat vähintään 3,5 kg.

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

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA

##### Älä ota SUSTIVAA:

- **jos olet allerginen** efavirentsille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus.**
- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten muutoksia sydämen rytmissä tai lyöntinopeudessa, hidas sydämensyke, tai vaikea sydänsairaus.**
- jos lähisukulaisesi (vanhempi, isovanhempi, veli tai sisar) on kuollut äkillisesti sydänsairauteen tai sairastaa synnynnäistä sydänsairautta.
- jos lääkäri on kertonut sinulle, että veresi elektrolyyttipitoisuus, kuten kalium- tai magnesiumipitoisuus, on korkea tai matala.

- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä (katso myös kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Sustiva”):**
  - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)
  - **bepriidiili** (sydänlääke)
  - **sisapridi** (näristyslääke)
  - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
  - **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
  - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai** (psykykenlääke)
  - **elbasviiri tai gratsopreviiri** (käytetään hepatiitti C:n hoidossa)
  - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
  - **flekainidi, metoprololi** (rytmihäiriölääkkeitä)
  - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
  - **triatsoli-sienilääkkeet**
  - **tietyt malarialääkkeet**
  - **metadoni** (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon).

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

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat SUSTIVAA.

- **SUSTIVAA on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos SUSTIVA-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Lääke ei paranna HIV-infektiota, ja sinulle saattaa edelleen kehittyä tulehduksia tai muita sairauksia, jotka liittyvät HIV-tautiin.
- Hoitavan lääkärin tulee seurata terveydentilaasi, kun käytät SUSTIVAA.
- **Kerro lääkärille:**
  - **jos sinulla on ollut jokin psyykinen sairaus** kuten masennus tai olet väärinkäyttänyt alkoholia tai päihteitä. Kerro heti lääkärille, jos olosi on masentunut, ajattelet itsemurhaa tai sinulla on epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
  - **jos sinulla on ollut epileptiakohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsiiniä, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei SUSTIVA-hoito vaikuta niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialäkettä.
  - **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi aktiivinen krooninen maksatulehdus.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksavaivojen riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja hän käyttää antiretroviraalista yhdistelmälääkitystä. Lääkäri saattaa määrätä sinulle verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi tai vaihtaa sinulle toisen lääkkityksen. **Älä ota SUSTIVAA, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota SUSTIVAA*).
  - **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**

- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat SUSTIVA-hoidon:**
  - **huimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä haittavaikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
  - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta SUSTIVAn käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla SUSTIVA-hoidon yhteydessä tavanomaista suurempi.
  - **tulehduksen tai infektion merkit.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektoita vastaan. Jos havaitset tulehduksellisia oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskipua, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
  - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierroon heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoiton kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkipu (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

### Lapset ja nuoret

SUSTIVAA ei suositella alle 3 kuukauden ikäisten tai alle 3,5 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

### Muut lääkevalmisteet ja SUSTIVA

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

**Kerro lääkärille** tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

- **Muut HIV-lääkkeet:**
  - proteaasineestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasineestäjäannoksen muuttamista.
  - maraviroki
  - efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä SUSTIVAn kanssa, sillä se sisältää vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri, simepreviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri.
- **Bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit**, mm. tuberkuloosilääkkeet ja AIDSiin liittyvien *Mycobacterium avium* -ryhmän bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkäri voi harkita annoksen muuttamista tai jonkin muun antibiootin käyttöä. Myös SUSTIVA-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
  - vorikonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren SUSTIVA-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
  - itrakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
  - posakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Loisinfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - pratsikvanteeli: SUSTIVA saattaa pienentää veren pratsikvanteelipitoisuuksia. Jos otat samanaikaisesti näitä kahta lääkettä, lääkäri voi tarvittaessa suositella pratsikvanteeliannoksen suurentamista.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - artemeetteri/lumefantriini: SUSTIVA saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
  - atovakoni/proguaniili: SUSTIVA saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoini, fenobarbitaali. SUSTIVA saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää SUSTIVAn tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. SUSTIVA saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **Metamitsoli**, kipu- ja kuumelääke.
- **Sertraliini** (masennuslääke): lääkärin tulee ehkä muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Bupropioni** (masennuslääke sekä tupakoinnin lopettamisen tukena käytettävä lääke): lääkäri joutuu ehkä muuttamaan bupropioniannostasi.

- **Diltiatseemi ja muut samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiumkanavan salpaajat), joita tyyppillisesti käytetään korkean verenpaineen ja sydänongelmien hoitoon:** lääkärin tulee ehkä muuttaa kalsiumkanavan salpaajien annosta SUSTIVA-hoitosi aloittamisen yhteydessä.
- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin SUSTIVA-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immunosuppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisy pistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky). SUSTIVA saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. SUSTIVA-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut SUSTIVA-hoidosta.
- **Varfariini ja asenokumaroli** (veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uute** (rohdosvalmiste).
- **Sydämen rytmiin vaikuttavat lääkevalmisteet:**
  - **Rytmihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten flekainidi tai metoprololi.
  - **Masennuksen hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini.
  - **Antibiootit**, muun muassa seuraaviin ryhmiin kuuluvat: makrolidit, fluorokinolonit tai imidatsoli.

#### **SUSTIVA ruuan ja juoman kanssa**

SUSTIVAn ottaminen tyhjään vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää SUSTIVA-hoidon yhteydessä.

#### **Raskaus ja imetys**

**Naisten tulee välttää raskaaksi tulemista SUSTIVA-hoidon aikana ja 12 viikon ajan sen jälkeen.**

Lääkäri määrää sinua ehkä tekemään raskaustestin ennen SUSTIVA-hoidon aloittamista varmistaakseen, että et ole raskaana.

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

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

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

SUSTIVA-hoidon aikana **ei saa imettää.**



Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

**SUSTIVA sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.**

Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

### SUSTIVA sisältää

**laktoosia jokaisessa 600 mg:n vuorokausiannoksessa**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## 3. Miten SUSTIVAA otetaan

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

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

### Käyttö lapsille


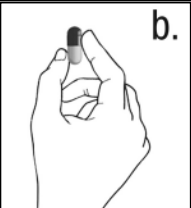
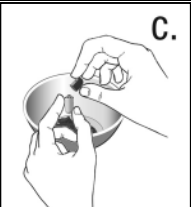
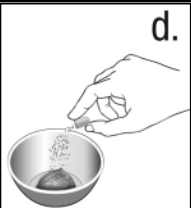

- SUSTIVA 200 mg kovia kapsелеita saa antaa 3,5 kg:n painoisille, 3 kuukauden ikäisille lapsille ja vanhemmille nuorille, jotka osaavat niellä kovan kapselin. Lapsille, jotka eivät osaa niellä kovaa kapselia, voidaan kapseli aukaista ja kapselin sisältö antaa sekoitettuna pieneen määrään ruokaa.
- Lasten ja nuorten kerran päivässä otettava annos lasketaan painon perusteella alla olevan kaavion mukaisesti:

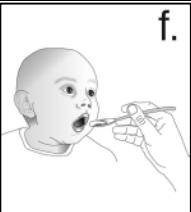
Paino kg	Efavirensin annos (mg)	Kapselien tai tablettien lukumäärä ja vahvuus
3,5 – < 5	100	yksi 100 mg:n kapseli
5 – < 7,5	150	yksi 100 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
7,5 – < 15	200	yksi 200 mg:n kapseli
15 – < 20	250	yksi 200 mg:n kapseli + yksi 50 mg:n kapseli
20 – < 25	300	kolme 100 mg:n kapselia
25 – < 32,5	350	kolme 100 mg:n kapselia + yksi 50 mg:n kapseli
32,5 – < 40	400	kaksi 200 mg:n kapselia
≥ 40	600	yksi 600 mg:n kapseli TAI kolme 200 mg:n kapselia

Lapsille, jotka eivät pysty nielemään kapsелеita, lääkäri voi suositella kovan kapselin avaamista ja sen sisällön sekoittamista pieneen elintarvikemäärään (esim. 1-2 teelusikallisen jogurttia) kanssa. Kapselit on avattava varovasti, kapselin sisällön hävikin tai ilmaan hajaantumisen välttämiseksi. Pidä kapseli

korppi ylöspäin ja vedä korppi kapselin rungosta. Käytä pientä astiaa sekoittamiseen. Anna sekoitus lapselle mahdollisimman pian, kuitenkin viimeistään 30 minuutin kuluttua sekoittamisesta elintarvikkeeseen. Varmista että lapsi syö koko annoksen sekoitettua elintarviketta ja kapselin sisältöä. Lisää pieni määrä (noin 2 teelusikallista) elintarviketta tyhjään sekoitusastiaan, sekoita se mahdollisiin lääkkeen jäännöksiin, ja varmista jälleen että lapsi syö koko määrän. Lapsen ei pidä nauttia mitään elintarviketta kahden tunnin aikana. Lääkäri voi myös suositella tätä SUSTIVAn ottomenetelmää aikuisille, jotka eivät voi niellä kapseleita.

### Ohjeet ripottelua varten:

1	Vältä päivittäisen SUSTIVA-annoksen antamista tunnin ajan ruokailun jälkeen.	
2	Pese ja kuivaa kätesi ennen kapselin avaamista ja ripottelua ja sen jälkeen.	
3	Valitse pehmeä ruoka, josta lapsi pitää. Esimerkkejä ovat mm. omenasose, viinirypälehillon, jogurtti ja äidinmaidonkorvike. Aikuisilla tehdyssä makututkimuksessa SUSTIVA sekoitettuna viinirypälehillon sai korkeimman arvosanan.	
4	Laita 1–2 teelusikallista ruokaa pieneen astiaan (kuva a).	
5	<b>SUSTIVA-kapselit on avattava varovasti astian päällä, kuten vaiheissa 6–7 kuvataan, jotta sisältöä ei joudu hukkaan.</b>	
6	Pidä käsiäsi astian yläpuolella ja pitele kapselia siten, että korppi on ylöspäin (ks. kuva b).	
7	Vedä korppi varovasti irti kapselin rungosta (kuva c).	
8	Ripottele kapselin sisältö ruokaan (kuva d).	
9	Jos päivittäinen annos on enemmän kuin yksi kapseli, noudata vaiheita 5–8 jokaisen kapselin kohdalla. <b>Älä</b> lisää enempää ruokaa.	
10	Sekoita kapselin sisältö ruokaan (kuva e).	
<b>Vaiheet 11–14 on suoritettava 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta:</b>		

11	Anna ruoan ja kapselin sisällön seos lapselle ja varmista, että hän syö koko määrän (kuva f).	
12	Lisää hieman (n. 2 teelusikallista) ruokaa tyhjään sekoitusastiaan (kuva a).	
13	Sekoita huolellisesti varmistaaksesi, ettei astiaan jää lääkkeen jäänteitä (kuva e).	
14	Syötä lapselle jälleen koko määrä (kuva f).	
15	<b>Älä anna lapselle muuta ruokaa 2 tuntiin.</b>	

### Jos otat enemmän SUSTIVAA kuin sinun pitäisi

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

### Jos unohdat ottaa SUSTIVAN

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

### Jos lopetat SUSTIVAN käytön

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

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

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa. HIV-infektiota hoidettaessa voi olla vaikeaa tietää, johtuuko tietty haittavaikutus SUSTIVANsta, muista samanaikaisesti käyttämistäsi lääkkeistä vai itse HIV-infektiosta.

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

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

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

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

### Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:

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

- ihottuma.

### **Yleinen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)**

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

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

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

### **Melko harvinainen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta)**

- hermostuneisuus, unohtelu, sekavuus, kouristuskohtaukset, epätavalliset ajatukset
- näön hämärtyminen
- kiertohuimaus
- vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus
- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka voi aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (erythema multiforme - ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, ihon kutina tai vatsakipu, joiden syynä on maksatulehdus
- miesten rintojen suureneminen
- vihaisuus, mielialan muuttuminen, aistiharhat, mania (psykyen sairaustila, jonka ominaispiirteitä ovat yliaktiivisuus [“vauhdikkuus”], epätavallinen iloisuus tai ärtyneisyys), vainoharhat, itsemurha-ajatukset, katatonia (tila, jossa potilas on liikkumaton ja puhumaton jonkin aikaa)
- korvien vinkuminen, soiminen tai muu jatkuva ääni
- tremor (vapina)
- punoitus.

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

- veren kolesterolipitoisuuden kohoamista.

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

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## 5. SUSTIVAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa tai läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä SUSTIVA sisältää

- Jokainen SUSTIVA kova kapseli sisältää vaikuttavana aineena 200 mg efavirensia.
- Kovan kapselin sisältämän jauheen muut aineet ovat: natriumlauryylisulfaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti ja natriumtärkkelysglykolaatti.
- Kapselikuori sisältää: liivatetta, natriumlauryylisulfaattia, keltaista rautaoksidia (E172) ja piidioksidia.
- Kapselin painoväri sisältää karmiinihappoa (E120), indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

SUSTIVA 200 mg kapseleita on saatavana 90 kapselin purkeissa ja yksittäispakatuissa, alumiiniläpipainopakkauksissa, joissa on 42x1 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Iso-Britannia

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### SUSTIVA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen efavirentsi

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA
3. Miten SUSTIVAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SUSTIVAN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä SUSTIVA on ja mihin sitä käytetään

SUSTIVA, jonka vaikuttava aine on efavirentsi, on retroviruslääkkeisiin kuuluva ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Se on **retroviruslääke, joka taistelee ihmisen immuunikatovirusta (HIV-infektiota) vastaan** vähentäen virusten määrää veressä. Sitä käytetään aikuisille, 3 kuukauden ikäisille tai sitä vanhemmille lapsille, jotka painavat vähintään 3,5 kg.

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

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat SUSTIVAA

##### Älä ota SUSTIVAA:

- **jos olet allerginen** efavirentsille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus.**
- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten muutoksia sydämen rytmissä tai lyöntinopeudessa, hidas sydämensyke, tai vaikea sydänsairaus.**
- jos lähisukulaisesi (vanhempi, isovanhempi, veli tai sisar) on kuollut äkillisesti sydänsairauteen tai sairastaa synnynnäistä sydänsairautta.
- jos lääkäri on kertonut sinulle, että veresi elektrolyyttipitoisuus, kuten kalium- tai magnesiumipitoisuus, on korkea tai matala.
- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä (katso myös kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Sustiva”):**
  - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)

- **bepридиili** (sydänlääke)
- **sisapridi** (närestyslääke)
- **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
- **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
- **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (psykykenlääke)
- **elbasviiri tai gratsopreviiri** (käytetään hepatiitti C:n hoidossa)
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
- **flekainidi, metoprololi** (rytmihäiriölääkkeitä)
- **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
- **triatsoli-sienilääkkeet**
- **tietyt malarialääkkeet**
- **metadoni** (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon).

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

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat SUSTIVAA.

- **SUSTIVAA on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos SUSTIVA-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Lääke ei paranna HIV-infektiota, ja sinulle saattaa edelleen kehittyä tulehduksia tai muita sairauksia, jotka liittyvät HIV-tautiin.
- Hoitavan lääkärin tulee seurata terveydentilaasi, kun käytät SUSTIVAA.
- **Kerro lääkärille:**
  - **jos sinulla on ollut jokin psyykinen sairaus** kuten masennus tai olet väärinkäyttänyt alkoholia tai päihteitä. Kerro heti lääkärille, jos olosi on masentunut, ajattelet itsemurhaa tai sinulla on epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
  - **jos sinulla on ollut epileptiakohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei SUSTIVA-hoito vaikuta niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialäkettä.
  - **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi aktiivinen krooninen maksatulehdus.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksavaivojen riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja hän käyttää antiretroviraalista yhdistelmälääkitystä. Lääkäri saattaa määrätä sinulle verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi tai vaihtaa sinulle toisen lääkityksen. **Älä ota SUSTIVAA, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota SUSTIVAA*).
- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**



- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat SUSTIVA-hoidon:**
  - **huimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä hättävähäikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
  - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta SUSTIVAn käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla SUSTIVA-hoidon yhteydessä tavanomaista suurempi.
  - **tulehduksen tai infektion merkit.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektoita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskouruutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
  - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierroksen heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoiton kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkipu (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

### Lapset ja nuoret

SUSTIVAA ei suositella alle 3 kuukauden ikäisten tai alle 3,5 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

### Muut lääkevalmisteet ja SUSTIVA

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

**Kerro lääkäriille** tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

- **Muut HIV-lääkkeet:**
  - proteaasineestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasineestäjäannoksen muuttamista.
  - maraviroki
  - efavirentsia, emtricitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä SUSTIVAn kanssa, sillä se sisältää vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri, simepreviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri.
- **Bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit**, mm. tuberkuloosilääkkeet ja AIDSiin liittyvien *Mycobacterium avium* -ryhmän bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkäri voi harkita annoksen muuttamista tai jonkin muun antibiootin käyttöä. Myös SUSTIVA-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
  - vorikonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren SUSTIVA-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
  - itrakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
  - posakonatsoli. SUSTIVA saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Loisinfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - pratsikvanteeli: SUSTIVA saattaa pienentää veren pratsikvanteelipitoisuuksia. Jos otat samanaikaisesti näitä kahta lääkettä, lääkäri voi tarvittaessa suositella pratsikvanteeliannoksen suurentamista.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
  - artemeetteri/lumefantriini: SUSTIVA saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
  - atovakoni/proguaniili: SUSTIVA saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. SUSTIVA saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää SUSTIVAn tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. SUSTIVA saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **Metamitsoli**, kipu- ja kuumelääke.
- **Sertraliini** (masennuslääke): lääkärin tulee ehkä muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Bupropioni** (masennuslääke sekä tupakoinnin lopettamisen tukena käytettävä lääke): lääkäri joutuu ehkä muuttamaan bupropioniannostasi.

- **Diltiatseemi ja muut samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiumkanavan salpaajat), joita tyyppillisesti käytetään korkean verenpaineen ja sydänongelmien hoitoon:** lääkärin tulee ehkä muuttaa kalsiumkanavan salpaajien annosta SUSTIVA-hoitosi aloittamisen yhteydessä.
- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin SUSTIVA-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immunosuppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisy pistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky). SUSTIVA saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. SUSTIVA-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut SUSTIVA-hoidosta.
- **Varfariini ja asenokumaroli** (veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uute** (rohdosvalmiste).
- **Sydämen rytmiin vaikuttavat lääkevalmisteet:**
  - **Rytmihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten flekainidi tai metoprololi.
  - **Masennuksen hoitoon käytettävät lääkevalmisteet** kuten imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini.
  - **Antibiootit**, muun muassa seuraaviin ryhmiin kuuluvat: makrolidit, fluorokinolonit tai imidatsoli.

#### **SUSTIVA ruuan ja juoman kanssa**

SUSTIVAn ottaminen tyhjään vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää SUSTIVA-hoidon yhteydessä.

#### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

**Naisten tulee välttää raskaaksi tulemistä SUSTIVA-hoidon aikana ja 12 viikon ajan sen jälkeen.**

Lääkäri määrää sinua ehkä tekemään raskaustestin ennen SUSTIVA-hoidon aloittamista varmistaakseen, että et ole raskaana.

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

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

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

SUSTIVA-hoidon aikana **ei saa imettää.**

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

**SUSTIVA sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.**

Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

### **SUSTIVA sisältää**

**laktoosia jokaisessa 600 mg:n vuorokausiannoksessa**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten SUSTIVAA otetaan**

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

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

### **Käyttö lapsille**

- Yli 40 kg:n painoisten lasten annos on 600 mg kerran päivässä.

### **Jos otat enemmän SUSTIVAA kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa SUSTIVAN**

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

### **Jos lopetat SUSTIVAN käytön**

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

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa. HIV-infektiota hoidettaessa voi olla vaikeaa tietää, johtuuko tietty haittavaikutus SUSTIVAnsta, muista samanaikaisesti käyttämistäsi lääkkeistä vai itse HIV-infektiosta.

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

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

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

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

**Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:**

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

- ihottuma.

**Yleinen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)**

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

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

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

**Melko harvinainen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta)**

- hermostuneisuus, unohtelu, sekavuus, kouristuskohtaukset, epätavalliset ajatukset
- näön hämärtyminen
- kiertohuimaus
- vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus
- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka voi aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (erythema multiforme - ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, ihon kutina tai vatsakipu, joiden syynä on maksatulehdus
- miesten rintojen suureneminen
- vihaisuus, mielialan muuttuminen, aistiharhat, mania (psykyen sairaus, jonka ominaispiirteitä ovat yliaktiivisuus [“vauhdikkuus”], epätavallinen iloisuus tai ärtyneisyys), vainoharhat, itsemurha-ajatukset, katatonia (tila, jossa potilas on liikkumaton ja puhumaton jonkin aikaa)
- korvien vinkuminen, soiminen tai muu jatkuva ääni
- tremor (vapina)

- punoitus.

*Verikokeissa saattaa näkyä:*

- veren kolesterolipitoisuuden kohoamista.

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

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. SUSTIVAn säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

## **6. MUUTA TIETOA**

### **Mitä SUSTIVA sisältää**

- Jokainen kalvopäällysteinen SUSTIVA-tabletti sisältää vaikuttavana aineena 600 mg efavirensia.
- Tabletin ytimen muut aineet ovat: kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, natriumlauryylisulfaatti, hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.
- Kalvopäällyste sisältää: hypromelloosia (E464), titaanidioksidia (E171), makrogoli 400:a, keltaista rautaoksidia (E172) ja karnaubavahaa.
- Tabletin painoväri sisältää hypromelloosia (E464), propyleeniglykolia, karminihappoa (E120), indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

SUSTIVA 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 30 tabletin purkeissa.

SUSTIVA 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana myös yksittäispakatuissa alumiiniläpipainopakauksissa, joissa on 30 x 1 tai 90 (3 x 30, monipakkaus) tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15  
D15 T867  
Irlanti

*Valmistaja*

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Iso-Britannia

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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