

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STOCRIN 30 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 30 mg efavirensia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 1 mg bentsoehappoa (E210).

Yksi ml sisältää enintään 0,816 mg bentsyylialkoholia (E1519).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Väritön tai kellertävä kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

STOCRIN oraaliluosta käytetään antiviraaliseen yhdistelmähoitoon aikuisilla, nuorilla ja yli 3-vuotiailla lapsilla, joilla on ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1-infektio) ja jotka eivät voi niellä kalvopäällysteisiä tabletteja.

STOCRINia ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio eli joiden CD4-arvo on < 50 solua/mm³, tai proteaasinestäjähoidon epäonnistuttua. Vaikka ristiresistenssiä efavirensin ja proteaasinestäjien kesken ei ole dokumentoitu, tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa proteaasinestäjään perustuvan yhdistelmähoiton tehosta STOCRINia 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).

Efavirensi oraaliliuos voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai muuna ajankohtana (ks. kohta 5.2).

Hermostollisten haittavaikutusten sietokykyä voidaan parantaa ottamalla lääke nukkumaan mentäessä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon aikana ja jatkaen menettelyä potilailla, joilla oireet jatkuvat (ks. kohta 4.8).

Aikuiset

Efavirensin suositeltu annos on 24 ml 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 efavirentsiä annetaan yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannos on suurennettava 400 mg:aan joka 12. tunti ja efavirentsiannosta on pienennettävä 50 % eli 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, palataan efavirentsin alkuperäiseen annokseen (ks. kohta 4.5).

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

Lapset ja nuoret (3–17-vuotiaat)

Efavirentsi oraaliliuoksen annossuositus yhdistelmähoitona proteaasineestäjän ja/tai NRTI-lääkkeen kanssa 3–17-vuotiaille on taulukossa 1. Efavirentsi kalvopäällysteisiä tabletteja saa antaa ainoastaan lapsille, jotka osaavat varmasti niellä tabletin.

Taulukko 1: Lasten päivittäinen kerta-annos

Paino kg	Efavirentsi oraaliliuos (30 mg/ml) Annos (ml)	
	Lapset 3 - < 5 vuotta	Aikuiset ja vähintään 5-vuotiaat lapset
13 – < 15	12	9
15 – < 20	13	10
20 – < 25	15	12
25 – < 32,5	17	15
32,5 – < 40	-	17
≥ 40	-	24

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. Potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti annoksesta riippuvien haittavaikutusten, erityisesti hermosto-oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Efavirentsin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten tai alle 13 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

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, pimotsidin, 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).

Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), 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.

Samanaikainen käyttö elbasviiri/gratsopreviirin kanssa, koska plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien odotetaan laskevan merkittävästi (ks. kohta 4.5). Tämä johtuu efavirensin aiheuttamasta CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin induktiosta, minkä oletetaan johtavan elbasviiri/gratsopreviirin virologisen vasteen menetykseen.

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 efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältävän kiinteän yhdistelmävalmisteen kanssa ei ole suositeltavaa, ellei se ole tarpeen annosta säädettäessä (esim. rifampisiinin kanssa).

Efavirensin käyttö samanaikaisesti glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa voi alentaa glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen tehon pienenemiseen. 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 näiden valmisteyhteenvedosta.

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

Ihottuma

Efavirentsilla 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, vetistävää hilseilyä tai haavaumia, on raportoitu alle 1 %:lla efavirentsihoitoa saaneista potilaista. Erythema multiformen tai Stevens–Johnsonin oireyhtymän insidenssi oli noin 0,1 %. Efavirentsihoito tulee keskeyttää potilailla, joilla esiintyy vaikeaa rakkulaista, hilseilevää ihottumaa, limakalvo-oireita tai kuumetta. Jos efavirentsilääkitys 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, psykoosityypistä 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: heitehuimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaalit 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.

Myöhemmin ilmenevää neurotoksisuutta, kuten ataksiaa ja enkefalopatiaa (tajunnan heikkeneminen, sekavuus, psykomotorinen hidastuminen, psykoosi, delirium), voi ilmetä kuukausista vuosiin efavirentsihoidon aloittamisen jälkeen. Joitakin tapauksia myöhemmin ilmenevää neurotoksisuutta on ollut potilailla, joilla on CYP2B6:n geneettinen polymorfismi. Tähän liittyy efavirentsipitoisuuden nousu STOCRIN-valmisteen tavanomaisesta annostelusta huolimatta. Potilailla, joilla ilmenee vakavien neurologisten haittavaikutusten merkkejä ja oireita, on arvioitava viipymättä liittyvätkö oireet mahdollisesti efavirentsin käyttöön ja onko STOCRIN-hoidon keskeyttäminen perusteltua.

Kouristukset

Efavirentsiä saavilla potilailla on havaittu kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä myös anamneesissa ollut kouristustapaumusta. 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). Maksaentsyymiarvojen seurantaa tulee harkita potilailla, joilla ei ole maksan toimintahäiriöitä tai muita riskitekijöitä.

QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä on havaittu efavirensin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vaihtoehtoja efavirensille on harkittava, kun samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, jolla tiedetään olevan kääntyvien kärkeen takykardian riski tai kun valmistetta käytetään potilaille, joilla kääntyvien kärkeen takykardian riski on suurentunut.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti 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 tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. 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.

Eritisyryhmät

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. Potilaan tilaa 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 yhdistelmälääkitystä saavilla potilailla, joilla on

krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti fataaleja maksahaittoja. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heidän tilaa on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos maksasairauden pahenemista todetaan tai seerumin transaminaasit ovat pysyvästi yli 5-kertaiset normaaliarvojen ylärajaan nähden, efavirentsihoidon jatkamisesta saatavaa hyötyä on 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 lääkettä, jolla on maksatoksia vaikutuksia. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, pitää tutustua myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Efavirentsin vaikutuksia alle 3-vuotiailla tai alle 13 kg:n painoisilla lapsilla ei ole tutkittu. On olemassa näyttöä siitä, että efavirentsin farmakokinetiikka saattaa olla erilainen hyvin nuorilla lapsilla. Tästä syystä efavirentsiä ei tule antaa alle 3-vuotiaille lapsille.

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

Bentsyylialkoholi (E1519)

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Efavirentsin pitoisuus saattaa lisääntyä, kun sitä käytetään CYP3A4:n tai CYP2B6:n aktiivisuutta inhiboivien lääkeaineiden (esim. ritonaviiri) tai ruoan (esim. greippimehu) kanssa.

Yhdisteet tai rohdosvalmisteet (esimerkiksi neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteet ja mäkikuisma), jotka indusoivat näitä entsyymejä, saattavat laskea efavirentsin pitoisuuksia plasmassa. Mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Efavirentsin samanaikainen annostelu metamitsolin kanssa saattaa aiheuttaa efavirentsin pitoisuuden pienenemisen plasmassa ja mahdollisen laskun kliinisessä tehossa. Metamitsoli indusoi metaboloivia entsyymeitä, kuten CYP2B6 ja CYP3A4. Tämän vuoksi on oltava varovainen kun metamitsolia ja efavirentsiä annostellaan samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Efavirentsiä 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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

Efavirentsiä ei saa antaa samanaikaisesti elbasviiri/gratsopreviirin kanssa oletettavissa olevan plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien merkittävän laskun vuoksi. Tämä johtuu lääkettä metaboloivien entsyymien ja/tai kuljettajaproteiinien induktiosta, jonka oletetaan johtavan elbasviiri/gratsopreviirin virologisen vasteen menetykseen (ks. kohta 4.5).

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).

Pratsikvanteeli

Samanaikaista käyttöä pratsikvanteelin kanssa ei suositella plasman pratsikvanteelipitoisuuden merkittävän pienenemisen ja siihen liittyvän hoidon epäonnistumisen riskin vuoksi, johtuen efavirentsin aiheuttamasta metabolian nopeutumisesta maksassa. Jos yhdistelmää tarvitaan, voidaan suurempaa pratsikvanteeliannosta harkita.

Muut yhteisvaikutukset

Efavirentsin yhteisvaikutukset proteaasinestäjien, muiden retroviruslääkkeiden kuin proteaasinestäjien 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 efavirentsin ja muiden lääkevalmisteiden välillä aikuisilla

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

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein / 200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Indinaviirialtistuksen havaittiin pienenevän vastaavassa määrin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg/vrk. (CYP3A4:n induktio) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen voimakkuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalle harkitaan sekä efavirentsiä että indinaviiria sisältävää lääkitystä. Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä käytetään indinaviirin tai indinaviiri/ritonaviirihoidon kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Indinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (800 mg x 2 / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 – ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 – ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 – ↓ 59) ^b Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia Kun indinaviiria käytettiin yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa, sen C _{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (0,33 mg/l) oli suurempi kuin historialliset C _{min} -keskiarvot (0,15 mg/l), kun pelkkää indinaviiria käytettiin 800 mg annoksina 8 h välein. HIV-1-positiivisilla potilailla (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen verrattavissa näihin HIV-negatiivisilla vapaaehtoisilla saatuihin tietoihin.	
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraali-liuos/efavirentsi Lopinaviiri/ritonaviiritabletit/efavirentsi (400/100 mg x 2 / 600 mg x 1) (500/125 mg x 2 / 600 mg x 1)	Lopinaviirialtistus pieneni huomattavasti. Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 % Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg x 2 ilman efavirentsiä	Efavirentsiä käytettäessä on harkittava lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävien pehmeiden kapseleiden tai oraali-liuoksen 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.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Nelfinaviiri/efavirentsi (750 mg aina 8 h välein / 600 mg x 1)	Nelfinaviiri: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 33) Yhdistelmä oli yleisesti ottaen hyvin siedetty.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ritonaviiri: Aamun AUC: ↑ 18 % (↑ 6 – ↑ 33) Illan AUC: ↔ Aamun C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 – ↑ 38) Illan C _{max} : ↔ Aamun C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 – ↑ 86) ^b Illan C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 – ↑ 50) ^b Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 – ↑ 46) ^b (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen) Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (esim. heitehuimausta, pahoinvointia, parestesiaa ja maksaentsyymiarvojen suurenemista esiintyi). Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.	Jos efavirentsiä käytetään pieniannoksisen 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.
CCR5-estäjät		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Maraviroki: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 – ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, ja niiden muuttuminen on epätodennäköistä.	Ks. maravirokia sisältävän lääkevalmisteiden valmisteyhteenveto.
Integraasineistäjät		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg kerta-annos / -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
NRTI- ja NNRTI-lääkkeet		
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.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg x 3 / 600 mg x 1)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A:n induktio – vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤25 %:n kasvua.	Bosepreviirin minimipitoisuudet (trough) plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin minimipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.
Telapreviiri/efavirentsi (1125 mg 8 tunnin välein / 600 mg x 1)	Telapreviiri (suhteutettu annokseen 750 mg 8 tunnin välein): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 – ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 – ↓ 34)% Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 – ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 – ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 – ↓ 19)% (CYP3A:n induktio efavirentsilla)	Jos efavirentsiä ja telapreviiriä annetaan samanaikaisesti, telapreviirin annoksen tulee olla 1125 mg 8 tunnin välein.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 – ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 – ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 – ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymin induktio)	Simepreviirin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi merkittävästi simepreviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu efavirentsin CYP3A-induktiosta. Tämä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Simepreviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Elbasviiri/gratsopreviiri	Elbasviiri: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % Gratsopreviiri: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 %	STOCRINin ja elbasviiri/gratsopreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska se saattaa johtaa elbasviiri/gratsopreviirin virologisen vasteen menetykseen. Tämä vasteen menetys johtuu CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin induktion aiheuttamasta plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien merkittävästä laskusta (ks. lisätietoja elbasviiri/gratsopreviirin valmisteyhteenvedosta).
Sofosbuviri/velpatasviiri sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri	Sofosbuviri: C _{max} : ↑ 38 % Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % Odotettavissa: ↓ Voksilapreviiri	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiilin samanaikaisen käytön sofosbuviri/velpatasviirin kanssa on osoitettu laskevan merkittävästi plasman velpatasviiripitoisuuksia. Tämä johtuu efavirentsin aiheuttamasta CYP3A:n induktiosta, mikä saattaa johtaa velpatasviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Vastaava pieneneminen voksilapreviirin altistukselle on odotettavissa, vaikka tätä ei ole tutkittu. STOCRINin samanaikaista käyttöä sofosbuviri/velpatasviirin tai sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviirin kanssa ei suositella (ks. lisätietoja sofosbuviri/velpatasviirin ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviirin valmisteyhteenvedoista).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (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.
Antibiootit		
Atsitromysiini/efavirentsi (600 mg kerta-annos / 400 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 _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4:n 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. Efavirentsi-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini) / efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1 / 600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 – ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4:n 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 siedettävyyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1 / 600 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4:n ja CYP2B6:n 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 siedettävyyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiiniannosta ei tarvitse muuttaa, mukaan lukien 600 mg:n annos.
Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg aina 12 h välein / 600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 – ↓ 58) (itrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4:n induktio) Hydroksi-itrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 – ↓ 60) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitsevää farmakokinetiikan muutosta.	Itrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa, joten on harkittava jonkin muun sienilääkkeen käyttöä.
Posakonatsoli/efavirentsi -- / 400 mg x 1	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G:n 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 _{max} : ↓ 61 % Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Vorikonatsoli: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 – ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 – ↑ 53) * Efavirentsi: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 – ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** * verrattuna pelkkiin 200 mg x 2 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 lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
Malarialääkkeet		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan / 600 mg kerran vuorokaudessa)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4:n induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malarialääkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 – ↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakonin/proguaniilin ja efavirentsin yhteiskäyttöä pitää välttää.
LIIKAHAPPOISUUSLÄÄKKEET		
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-/magnesiumhydroksidi-antasidit kuin famotidiiniinikaan eivät vaikuttaneet efavirentsin imeytymiseen.	Efavirentsin käyttö samanaikaisesti mahan pH:ta muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti vaikuta efavirentsin imeytymiseen.
ANKSIOLYYTIT		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 – ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 – ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Varfariinin tai asenokumarolin teho ja pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua efavirentsin vaikutuksesta.	Varfariinin tai asenokumarolin annosta voidaan joutua muuttamaan.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg x 1 / 600 mg x 1)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 – ↓ 44) Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 – ↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4:n induktio; efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4:n ja CYP2B6:n induktio) Aktiivisen karbamatsepiini-epoksidimetaboliitin vakaan tilan AUC, C _{max} ja C _{min} eivät muuttuneet. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsepiiniannosten 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 efavirentsia 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 eliminoiduvat 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 _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1 / 600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 – ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4:n 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:n estovaikutus) on samankaltainen kuin paroksetiinilläkin, joten voidaan olettaa, että myöskään fluoksetiinilla ei ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (hitaasti liukeneva) / 600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6:n induktio)	Bupropioniannoksen suurentaminen toteutetaan kliinisen vasteen perusteella, mutta bupropionin suurinta suositeltua annosta ei pidä ylittää. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIHIISTAMIINIT		
Setiritsiini/efavirentsi (10 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Setiritsiini: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 – ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET		
Kalsiuminestäjät		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1 / 600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 – ↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 – ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 – ↓ 75) N-monodesmetyyli-diltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 – ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4:n induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenmista 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).
LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1 / 600 mg x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 – ↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 – ↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 – ↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 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 _{max} : ↓ 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 _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 – ↓ 58) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4:n induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuta efavirentsin AUC-eikä C _{max} -arvoihin.	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. simvastatiinin valmisteyhteenvedo). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini eliminoiduu lähinnä erittymällä muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
HORMONAALINEN EHKÄISY		
Ehkäisytabletit: etinyyliestradioli + norgestimaatti / efavirentsi (0,035 mg+0,25 mg x 1 / 600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90) (metabolian induktio) Efavirentsi: ei kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta. Kyseisten vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
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 anti-retrovirushoitoa 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, sopien ovulaation estymiseen.	Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, joten hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Implantaatti: etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreeliasian pieneneminen on todennäköistä (CYP3A4:n induktio). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu satunnaisia etonogestreelin ehkäisytehon pettämisistä efavirentsilte altistuneilla potilailla.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressantiasian todennäköisesti pienenee (CYP3A4:n induktio). Kyseiset immunosuppressantit eivät todennäköisesti vaikuta efavirentsi-asian sientistukseen.	Kyseisten immunosuppressantien annoksia tulee ehkä muuttaa. On suositeltavaa seurata immunosuppressantien pitoisuuksia tarkoin vähintään 2 viikon ajan (kunnes pitoisuudet vakiintuvat) efavirentsihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.
OPIOIDIT		
Metadoni/efavirentsi (vakaa ylläpitoannos, 35–100 mg x 1 / 600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4:n induktio) HIV-positiivisia ruiskuhuumeiden käyttäjiä koske- neessa 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).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
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.

^a 90 % luottamusväli, ellei toisin mainita.

^b 95 % luottamusväli.

Muut yhteisvaikutukset: Efavirentsi ei sitoudu kannabinoidireseptoreihin. Vääriä positiivisia virtsan kannabinoiditestituloksia on todettu joissain seulonta-analyyseissä terveillä sekä HIV-infektoituneilla 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 meningomyelosele. Kaikissa näissä tapauksissa äidit altistuivat efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (pois lukien efavirentsiä kiinteänä kombinaationa sisältävät tablettivalmisteet). Lisäksi kiinteänä kombinaationa efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia 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 syntyntä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden synnynnäisten poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyypiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirentsiä sisältämättömille hoidoille altistuneilla lapsilla sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5-1 tapausta 1000:tta elävänä syntyntä 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 efavirentsilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (suurin annos 100 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) eikä hoidettujen urosrottien siemennesteeseen tai jälkeläisiin (suurin annos 200 mg kahdesti vuorokaudessa). Efavirentsiä saaneiden naarasrottien jälkeläisten lisääntymiskyvyssä ei havaittu muutoksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Efavirentsi voi aiheuttaa heitehuimausta, 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 kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa annettiin efavirentsiä 600 mg päivässä yhdessä proteaasinestäjän ja/tai NRTI-lääkkeen kanssa, useimmin ilmoitetut vähintään keskivaikavat haittavaikutukset, joita oli raportoitu vähintään 5 %:lla potilaista, olivat ihottuma (11,6 %), heitehuimaus (8,5 %), pahoinvointi (8,0 %), päänsärky (5,7 %) ja väsymys (5,5 %). Huomattavimmat efavirentsihoidon yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat ihottuma ja hermosto-oireet (ks. kohta 4.4). Hermosto-oireet ilmaantuvat tavallisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja yleensä ne häviävät ensimmäisten 2-4 viikon jälkeen. Vaikeita iho-reaktoita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea, psykiatrisia haittavaikutuksia mukaan lukien vaikeaa masennusta, itsemurhia, psykoosityypistä käyttäytymistä, sekä kouristuskohtauksia on raportoitu efavirentsihoitoa saavilla potilailla.

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

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on lueteltu kohtalaisia tai sitä vaikeampia haittavaikutuksia, joita raportoitiin suositteluilla efavirentsiannoksilla 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 efavirentsiä sisältävän antiretroviraalihoitoon yhteydessä. Esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Immuunijärjestelmä	
melko harvinaiset	yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
yleiset	hypertriglyseridemia*
melko harvinaiset	hyperkolesterolemia*
Psyykkiset häiriöt	
yleiset	poikkeavat unet, ahdistuneisuus, depressio, unettomuus*
melko harvinaiset	tunteiden ailahtelevuus, aggressiot, sekavuustilat, euforinen mieliala, aistiharhat, mania, vaino- harhat, <i>psykoosi</i> [†] , itsemurhayritykset, itsemurha- ajatukset, katatonia*
harvinaiset	<i>aistiharhat</i> ^{††} , <i>neuroosi</i> ^{††} , <i>itsemurha</i> ^{††} *
Hermosto	
yleiset	<i>pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt</i> [†] , tarkkaavaisuuden häiriöt (3,6 %), heitehuimaus (8,5 %), päänsärky (5,7 %), uneliaisuus (2,0 %)*
melko harvinaiset	agitaatio, amnesia, ataksia, koordinaatiokyvyn muutokset, kouristukset, ajattelun poikkeavuudet, <i>vapina</i> [†]
tuntematon	<i>enkefalopatia</i>
Silmät	
melko harvinaiset	näön hämärtäminen
Kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinaiset	<i>tinnitus</i> [†] , kierto huimaus
Verisuonisto	
melko harvinaiset	<i>punoitus</i> [†]
Ruoansulatuselimistö	
yleiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
melko harvinaiset	haimatulehdus
Maksa ja sappi	
yleiset	kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)*, kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)*, kohonnut gamma-glutamyyli transferaasi (GGT)*
melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus
harvinaiset	<i>maksan vajaatoiminta</i> ^{††} *
Iho ja ihonalainen kudος	
hyvin yleiset	ihottuma (11,6 %)*

yleiset	kutina
melko harvinaiset	erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
harvinaiset	<i>allerginen valoihottuma</i> †
Sukupuolielimet ja rinnat	
melko harvinaiset	gynekomastia
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleiset	väsymys

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta

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

‡‡ Näitä haittavaikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta 16 kliinisessä lääketutkimuksessa efavirensihoitoa saavilla potilailla niiden ei ole raportoitu olevan lääkeaineesta johtuvia. Esiintymistiheysluokka "harvinainen" on määritelty valmisteyhteenvedon koskevan ohjeen "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2, Sept 2009)" mukaisesti 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 lievistä 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:

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

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

Hermosto-oireet

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

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

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

Kuukausista vuosiin efavirentsihoidon aloittamisen jälkeen ilmaantunutta ataksiaa ja enkefalopatiaa, johon liittyy korkea efavirentsipitoisuus, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

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-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista piileviä opportunisti-infektioita. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti 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 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 (kliinisessä tutkimuksessa, jossa 57 lasta sai efavirensia 48 viikon ajan, ihottumaa raportoitiin 46 %:lla) ja vaikeampana (vaikeaa ihottumaa raportoitiin 5,3 %:lla lapsista) lapsilla kuin aikuisilla. Asianmukaista antihistamiiniprofylaksia ennen efavirensihoidon aloittamista lapsilla on syytä harkita. Vaikka pienten lasten on vaikea raportoida hermosto-oireita, ne näyttivät olevan harvinaisempia lapsilla ja ne olivat yleensä lieviä. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 57 lapsipotilasta, 3,5 %:lla potilaista oli kohtalaisia hermosto-oireita, enimmäkseen huimausta. Lapsilla ei ollut vaikeita oireita eikä tutkimusta tarvinnut keskeyttää hermosto-oireiden takia.

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-ainepositiivisia). 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Efavirentsi-yliliannostusta 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: Systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset. ATC-koodi: J05A G03

Vaikutusmekanismi

Efavirentsi on HIV-1 -viruksen non-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 lumevalmisteeseen 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_{max}-keskiarvo oli 2,25-kertainen verrattuna niiden tutkittavien C_{max}-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 mononukleaarisoluisissa (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) efavirentsin ja indinaviirin yhdistelmän tai efavirentsin ja tsidovudiini + lamivudiini -yhdistelmähoidon kliinisten tutkimusten aikana. Tämä mutaatio havaittiin 90 %:lla efavirentsiä 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 efavirentsiresistenssiin liittyvä aminohapposubstituutiomalli oli riippumaton efavirentsin kanssa samanaikaisesti käytetyistä muista viruslääkkeistä.

Ristiresistenssi

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

Efavirentsilla 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 valiniin 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/mm³, eikä proteaasineestäjää eikä toista NNRTI-lääkettä saavilla potilailla. Kliinistä kokemusta kontrolloiduissa tutkimuksissa didanosiniin tai tsalsitabiiniin sisältävillä yhdistelmillä on rajoitetusti.

Kahdessa noin vuoden kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa (006 ja ACTG 364) käytettiin 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-lääkettä annettiin standardiannoksina 12 tunnin välein kaikissa näistä tutkimuksista.

1266 potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet efavirentsiä, lamivudiinia, NNRTI-lääkkeitä 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/mm³ ja lähtötason HIV-RNA -määrä 60 250 kopiota/ml. Tutkimuksen 006 tehokkuustulokset 614 potilaan ryhmästä, jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 48 viikkoa, on esitetty taulukossa 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 mittausarvoa edelsi tai sen jälkeen oli saatu määrityksen mittausrajan yläpuolella oleva arvo.

Taulukko 3: Tehokkuustulokset tutkimuksessa 006

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

^a NC = F, keskenjääminen = epäonnistuminen^b C.I., luottamusväli^c S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama^d EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri

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

Tutkimusten ACTG 364 ja 020 tehokkuustulokset ovat taulukossa 4. 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 4: Tehokkuustulokset tutkimuksissa ACTG 364 ja 020

Tutkimus nro/ Hoito-ohjelmat ^b	n	Vasteprosentti (NC = F ^a) Plasman HIV-RNA				Lähtötason CD4-solu- arvon muutoskeskiarvo	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	Solua/mm ³	(S.E.M. ^d)
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)

^a NC = F, keskenjääminen = epäonnistuminen^b EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri; NRTI, nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymistäjä; NFV, nelfinaviiri^c C.I., niiden potilaiden osuuden luottamusväli, joilla saatiin vaste^d S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama

---, ei suoritettu

Pediatriset potilaat

ACTG 382 on käynnissä oleva tutkimus, jossa ei ole vertailuryhmää ja joka tehdään 57 lapsipotilaalla (3–16-vuotiaat), jotka ovat saaneet NRTI-lääkehoitoa. Tutkimuksessa selvitetään efavirentsin farmakokinetiikkaa, antiviraalista vaikutusta ja turvallisuutta, kun sitä annetaan yhdessä nelfinaviirin (20–30 mg/kg kolmesti vuorokaudessa) ja yhden tai useamman NRTI-lääkkeen kanssa. Efavirentsin aloitusannos vastasi 600 mg:n annosta (sovitettuna painoon perustuvan laskennallisen ruumiinkoon mukaan). Vasteprosentti NC = F analyysissä oli 60 % (95 %, C.I. 47, 72) niiden potilaiden määrän perusteella, joilla plasman HIV-RNA -kopioiden osuus oli < 400/ml 48 viikon kohdalla, ja 53 % (C.I. 40, 66) niiden potilaiden määrän perusteella, joilla plasman HIV-RNA -kopioiden osuus oli < 50/ml. Keskimääräinen CD4-arvo nousi lähtötasosta $63 \pm 34,5$ solua/mm³. Vasteen kesto oli samankaltainen kuin aikuispotilailla todettu.

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_{max} - ja AUC-arvojen todettiin kohonneen annoksesta riippuen 1600 mg:n annokseen asti; suhteessa annokseen kohoaminen oli vähäisempää, mikä viittaa imeytymisen vähentymiseen suuremmilla annoksilla. Aika suhteessa plasman huippupitoisuuksiin (3–5 tuntia) ei muuttunut toistettuja annoksia käytettäessä ja vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin 6–7 päivässä.

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

Ruoaan 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).

Jakautuminen

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 estä P450-isoentsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirentsi ei estänyt CYP2E1:ä, ja se estä CYP2D6:a ja CYP1A2:a vain pitoisuuksilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin kliinisesti saavutetut.

Efavirentsin pitoisuudet plasmassa voivat olla korkeampia potilailla, joilla on CYP2B6-isoentsyymin 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

Efavirentsilla 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 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 merkitsevästi 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 muita suuremman efavirentsiannostuksen, efavirentsin siedettävyyttä ei näytä olevan huonompi. Farmakokineettisiä tutkimuksia iäkkäillä ei ole tehty.

Pediatriset potilaat

17 lapsipotilaalla, jotka saivat kaupallista oraaliiliuosta vastaavaa tutkimuksissa käytettyä oraaliiliuosta annoksen, joka oli ruumiin koon perusteella laskettu vastaamaan aikuisten annosta 600 mg kapsleina, vakaan tilan $C_{\max}$ oli 11,8 μM , $C_{\min}$ 5,2 μM ja AUC 188 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Kuuden 3–5 vuotiaan hoito-ohjeita noudattaneen lapsen alaryhmässä keskimääräinen AUC oli 147 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, mikä oli 23 % odotettua alhaisempi. Siksi taulukossa 1 oleva efavirentsi-oraaliiliuoksen suositusannos näille nuoremmille lapsille on korkeampi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirentsiä ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Efavirentsi aiheutti rotilla sikiöiden resorboitumista. Epämuodostumia havaittiin kolmella 20:sta efavirentsiä saaneen makakiapinan sikiöstä/vastasytynneestä poikasesta annoksilla, joilla efavirentsin pitoisuudet plasmassa olivat samat kuin ihmisellä. Anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä kielen liikakasvua todettiin yhdellä sikiöllä, mikroftalmiaa toisella ja suulakihalkio kolmannella. Efavirentsiä 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

Keskipitkäketjuiset triglyseridit

Bentsoehappo (E210)

Mansikka/minttuaromi [sisältää bentsyylialkoholia (E1519) ja propyleeniglykolia (E1520)]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 1 kuukausi.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-pullot, joissa on polypropyleeniturvasuljin ja jotka sisältävät 180 ml oraaliliuosta. Pakkaus sisältää mittaruiskun ja pullon kaulaan työntämällä kiinnitettävän liitinosan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STOCRIN 600 mg tabletit, kalvopäällysteiset
STOCRIN 50 mg tabletit, kalvopäällysteiset
STOCRIN 200 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

STOCRIN 600 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 249,6 mg laktoosia (monohydraattina).

STOCRIN 50 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg efavirensia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20,8 mg laktoosia (monohydraattina).

STOCRIN 200 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg efavirensia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 83,2 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

STOCRIN 600 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Tummankeltainen, kapselinmuotoinen, toisella puolella merkintä ”225”.

STOCRIN 50 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Keltainen, pyöreä, toisella puolella merkintä ”113”.

STOCRIN 200 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Keltainen, pyöreä, toisella puolella merkintä ”223”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Yhteenvedo 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 efavirensiannosta on pienennettävä 50 % eli 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, palataan efavirensin alkuperäiseen annokseen (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 (3–17-vuotiaat)

Efavirensin annossuositus yhdistelmähoitona proteaasineestäjän ja/tai NRTI-lääkkeen kanssa 3–17-vuotiaille on taulukossa 1. Efavirensi tabletteja saa antaa ainoastaan lapsille, jotka osaavat varmasti niellä tabletin.

Taulukko 1: Lasten päivittäinen kerta-annos*

Paino kg	Efavirensin annos (mg)
13 – < 15	200
15 – < 20	250
20 – < 25	300
25 – < 32,5	350
32,5 – < 40	400
≥ 40	600

* Efavirensi 50 mg, 200 mg ja 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Efavirensin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Efavirensiannoksesta alle 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. Potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti annoksesta riippuvien haittavaikutusten, erityisesti hermosto-oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Efavirentsin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten tai alle 13 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

STOCRIN suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan. Kun STOCRIN on otettu aterian yhteydessä, on havaittu efavirentsipitoisuuksien nousua, mikä voi johtaa haittavaikutusten esiintyvyyksiheyden lisääntymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Samanaikainen terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatsolaamin, pimotsidin, 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).

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.

Samanaikainen käyttö elbasviiri/gratsopreviirin kanssa, koska plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien odotetaan laskevan merkittävästi (ks. kohta 4.5). Tämä johtuu efavirentsin aiheuttamasta CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin induktiosta, minkä oletetaan johtavan elbasviiri/gratsopreviirin virologisen vasteen menetykseen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Efavirentsin käyttö samanaikaisesti glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa voi alentaa glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeuttisen tehon pienenemiseen. Efavirentsin 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).

Efavirentsin kanssa samanaikaisesti käytettäviä lääkkeitä määrätessään lääkärin tulee tarkistaa ohjeet näiden valmisteyhteenvedosta.

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

Ihottuma

Efavirentsilla 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 efavirentsihoitoa saaneista potilaista. Erythema multiformen tai Stevens–Johnsonin oireyhtymän insidenssi oli noin 0,1 %. Efavirentsihoito tulee keskeyttää potilailla, joilla esiintyy vaikeaa rakkulaista, hilseilevää ihottumaa, limakalvo-oireita tai kuumetta. Jos efavirentsilääkitys 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, psykoosityypistä 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 efavirentsia 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.

Myöhemmin ilmenevää neurotoksisuutta, kuten ataksiaa ja enkefalopatiaa (tajunnan heikkeneminen, sekavuus, psykomotorinen hidastuminen, psykoosi, delirium), voi ilmetä kuukausista vuosiin efavirentsihoidon aloittamisen jälkeen. Joitakin tapauksia myöhemmin ilmenevää neurotoksisuutta on ollut potilailla, joilla on CYP2B6:n geneettinen polymorfismi. Tähän liittyy efavirentsi-pitoisuuden nousu STOCRIN-valmisteen tavanomaisesta annostelusta huolimatta. Potilailla, joilla ilmenee vakavien neurologisten haittavaikutusten merkkejä ja oireita, on arvioitava viipymättä liittyvätkö oireet mahdollisesti efavirentsin käyttöön ja onko STOCRIN-hoidon keskeyttäminen perusteltua.

Kouristukset

Efavirentsia saavilla 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). Maksaentsyymiarvojen seurantaa 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 efavirentsille on harkittava, kun samanaikaisesti käytetään lääkevalmistetta, jolla tiedetään olevan kääntyvien kärkeen takykardian riski tai kun valmistetta käytetään potilaille, joilla kääntyvien kärkeen takykardian riski on suurentunut.

Ruoan vaikutus

Efavirentsin ottaminen ruoan kanssa saattaa lisätä efavirentsi-altistusta (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 tauti 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

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen

nousua. 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. Potilaiden tilaa 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 yhdistelmälääkitystä saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti fataaleja maksahaittoja. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heidän tilaa 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, pitää tutustua 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 määritellä, onko vaste erilainen kuin nuoremmilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Efavirensin vaikutuksia alle 3-vuotiailla tai alle 13 kg:n painoisilla lapsilla ei ole tutkittu. Efavirensia ei siksi pidä antaa alle 3-vuotiaille lapsille.

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

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Kyseisiä sairauksia sairastavat henkilöt voivat ottaa efavirentsioraaliliuosta, joka ei sisällä laktoosia.

Natrium

Nämä lääkevalmisteet sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

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 terapeutinen indeksi (ks. kohta 4.3). Efavirensi saattaa olla CYP2C19:n ja CYP2C9:n induktori, joskin myös inhibitiota 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).

Efavirensin samanaikainen annostelu metamitsolin kanssa saattaa aiheuttaa efavirensin pitoisuuden pienenemisen plasmassa ja mahdollisen laskun kliinisessä tehossa. Metamitsoli indusoi metaboloivia entsyymeitä, kuten CYP2B6 ja CYP3A4. Tämän vuoksi on oltava varovainen kun metamitsolia ja efavirensiä annostellaan samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

Efavirentsiä ei saa antaa samanaikaisesti elbasviiri/gratsopreviirin kanssa oletettavissa olevan plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien merkittävän laskun vuoksi. Tämä johtuu lääkettä metaboloivien entsyymien ja/tai kuljettajaproteiinien induktiosta, jonka oletetaan johtavan elbasviiri/gratsopreviirin virologisen vasteen menetykseen (ks. kohta 4.5).

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).

Pratsikvanteeli

Samanaikaista käyttöä pratsikvanteelin kanssa ei suositella plasman pratsikvanteelipitoisuuden merkittävän pienenemisen ja siihen liittyvän hoidon epäonnistumisen riskin vuoksi, johtuen efavirentsin aiheuttamasta metabolian nopeutumisesta maksassa. Jos yhdistelmää tarvitaan, voidaan suurempaa pratsikvanteeliannosta harkita.

Muut yhteisvaikutukset

Efavirentsin yhteisvaikutukset proteaasineistäjien, muiden retroviruslääkkeiden kuin proteaasineistäjien 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 efavirentsin ja muiden lääkevalmisteiden välillä aikuisilla

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteaasineistäjät		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 100 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔* (↓ 9 – ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 – ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 – ↓ 51)	Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Jos atatsanaviiriä on käytettävä samanaikaisesti jonkin

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitouksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 200 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔*/** (↓ 10 – ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4:n induktio). * Verrattuna atatsanaviiriin/ritonaviiriin käyttöä annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirentsiä. Atatsanaviiriin C _{min} -arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviiriin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin.	NNRTI-lääkkeen kanssa, voidaan harkita atatsanaviiri-/ritonaviiriyhdistelmän annosten suurentamista tasolle 400 mg/200 mg yhteiskäytössä efavirentsin kanssa ja potilaan tilan huolellista seurantaa.
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2* / 100 mg x 2 / 600 mg x 1) *suositusannosta pienemmät annokset, samanlaisia löydöksiä on odotettavissa suositusannoksia käytettäessä.	Darunaviiri: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4:n induktio) Efavirentsi: AUC : ↑21 % C _{min} : ↑17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4:n esto)	Efavirentsin ja darunaviiri/ritonaviiriyhdistelmän 800/100 mg x 1 samanaikainen käyttö voi johtaa darunaviiriin suboptimaaliseen C _{min} -arvoon. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti darunaviiriin/ritonaviiriin kanssa, tulee käyttää darunaviiriin/ritonaviiriin annosta 600/100 mg x 2. Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg x 2 / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fosamprenaviiri/sakinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei suositella, sillä molempien proteaasinestäjien pitoisuudet pienenevät todennäköisesti merkitsevästi.
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein / 200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Indinaviirialtistuksen havaittiin pienenevän vastaavassa määrin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg/vrk. (CYP3A4:n induktio) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen voimakkuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalle harkitaan sekä efavirentsiä että indinaviiria sisältävää lääkitystä. Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä käytetään indinaviiriin tai indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Indinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (800 mg x 2 / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 – ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 – ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 – ↓ 59) ^b Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia Kun indinaviiria käytettiin yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa, sen C _{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (0,33 mg/l) oli suurempi kuin historialliset C _{min} -keskiarvot (0,15 mg/l), kun pelkkää indinaviiria käytettiin 800 mg annoksina 8 h välein. HIV-1-positiivisilla potilailla (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen verrattavissa näihin HIV-negatiivisilla vapaaehtoisilla saatuihin tietoihin.	
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraali liuos / efavirentsi Lopinaviiri/ritonaviiritabletit / efavirentsi (400/100 mg x 2 / 600 mg x 1) (500/125 mg x 2 / 600 mg x 1)	Lopinaviirialtistus pieneni huomattavasti. Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 % Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg x 2 ilman efavirentsiä	Efavirentsiä käytettäessä on harkittava lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävien pehmeiden kapseleiden tai oraali liuoksen annoksen suurentamista 33 % (4 kapselia / ~6,5 ml x 2 sen sijaan, että annos olisi 3 kapselia / 5 ml x 2). Varovaisuutta on noudatettava, sillä tämä annosmuutos ei välttämättä riitä kaikkien potilaiden kohdalla. Lopinaviiri/ritonaviiritablettien annos tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, kun niitä käytetään samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1 käytettävän efavirentsin kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Nelfinaviiri/efavirentsi (750 mg aina 8 h välein / 600 mg x 1)	Nelfinaviiri: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 33) Yhdistelmä oli yleisesti ottaen hyvin siedetty.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2/ 600 mg x 1)	Ritonaviiri: Aamun AUC: ↑ 18 % (↑ 6 – ↑ 33) Illan AUC: ↔ Aamun C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 – ↑ 38) Illan C_{max}: ↔ Aamun C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 – ↑ 86)^b Illan C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 – ↑ 50)^b Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 – ↑ 46)^b (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen) Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (esim. heitehuiden mausta, pahoinvointia, parestesiaa ja maksasyntymiarvojen suurenemista esiintyi). Efavirentsin ja pienien annosten ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.	Jos efavirentsiä käytetään pienien annosten 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.
CCR5-estäjät		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Maraviroki: AUC₁₂: ↓ 45 % (↓ 38 – ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 – ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, ja niiden muuttuminen on epätodennäköistä.	Ks. maravirokia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.
Integraasinestäjät		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg kerta-annos / -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C₁₂: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitouksuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
NRTI- ja NNRTI-lääkkeet		
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.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg x 3 / 600 mg x 1)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A:n induktio – vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤25 %:n kasvua.	Bosepreviirin minimipitoisuudet (trough) plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin minimipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.
Telapreviiri/efavirentsi (1125 mg 8 tunnin välein / 600 mg x 1)	Telapreviiri (suhteutettu annokseen 750 mg 8 tunnin välein): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 – ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 – ↓ 34)% Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 – ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 – ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 – ↓ 19)% (CYP3A:n induktio efavirentsilla)	Jos efavirentsiä ja telapreviiriä annetaan samanaikaisesti, telapreviirin annoksen tulee olla 1125 mg 8 tunnin välein.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 – ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 – ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 – ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymin induktio)	Simepreviirin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi merkittävästi simepreviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu efavirentsin CYP3A-induktiosta. Tämä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Simepreviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Elbasviiri/gratsopreviiri	Elbasviiri: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % Gratsopreviiri: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 %	STOCRINin ja elbasviiri/gratsopreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska se saattaa johtaa elbasviiri/gratsopreviirin virologisen vasteen menetykseen. Tämä vasteen menetys johtuu CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin induktion aiheuttamasta plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien merkittävästä laskusta (ks. lisätietoja elbasviiri/gratsopreviirin valmisteyhteenvedosta).
Sofosbuviri/velpatasviiri sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri	Sofosbuviri: C _{max} : ↑ 38 % Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % Odotettavissa: ↓Voksilapreviiri	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiilin samanaikaisen käytön sofosbuviri/velpatasviirin kanssa on osoitettu laskevan merkittävästi plasman velpatasviiripitoisuuksia. Tämä johtuu efavirentsin aiheuttamasta CYP3A:n induktiosta, mikä saattaa johtaa velpatasviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Vastaava pieneneminen voksilapreviirin altistukselle on odotettavissa, vaikka tätä ei ole tutkittu. STOCRINin samanaikaista käyttöä sofosbuviri/velpatasviirin tai sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviirin kanssa ei suositella (ks. lisätietoja sofosbuviri/velpatasviirin ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviirin valmisteyhteenvedoista).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (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.
Antibiootit		
Atsitromysiini/efavirentsi (600 mg kerta-annos / 400 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 _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4:n 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. Efavirentsi-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini) / efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1 / 600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 – ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4:n 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 virologisen vasteen otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1 / 600 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4:n ja CYP2B6:n 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 siedettävyyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiiniannosta ei tarvitse muuttaa, mukaan lukien 600 mg:n annos.
Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg aina 12 h välein / 600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 – ↓ 58) (itrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4:n induktio) Hydroksi-itrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 – ↓ 60) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitsevää farmakokinetiikan muutosta.	Itrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa, joten on harkittava jonkin muun sienilääkkeen käyttöä.
Posakonatsoli/efavirentsi -- / 400 mg x 1	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G:n 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 _{max} : ↓ 61 % Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Vorikonatsoli: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 – ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 – ↑ 53) * Efavirentsi: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 – ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** * verrattuna pelkkiin 200 mg x 2 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.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitouksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Flukonatsoli/efavirentsi (200 mg x 1 / 400 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
Malarialääkkeet		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan / 600 mg kerran vuorokaudessa)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4:n induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malarialääkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 – ↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakonin/proguaniilin ja efavirentsin yhteiskäyttöä pitää välttää.
LIKAHAPPOISUUSLÄÄKKEET		
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-/magnesiumhydroksidi-antasidit kuin famotidiinikaan eivät vaikuttaneet efavirentsin imeytymiseen.	Efavirentsin käyttö samanaikaisesti mahan pH:ta muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti vaikuta efavirentsin imeytymiseen.
ANKSIOLYYTIT		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 – ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 – ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Varfariinin tai asenokumarolin teho ja pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua efavirentsin vaikutuksesta.	Varfariinin tai asenokumarolin annosta voidaan joutua muuttamaan.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg x 1 / 600 mg x 1)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 – ↓ 44) Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 – ↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4:n induktio; efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4:n ja CYP2B6:n induktio) Aktiivisen karbamatsepiini-epoksidimetaboliitin vakaan tilan AUC, C _{max} ja C _{min} eivät muuttuneet. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsepiiniannosten 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 efavirentsia 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 lääkepitouksuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1 / 600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 – ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4:n 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:n estovaikutus) on samankaltainen kuin paroksetiinilläkin, joten voidaan olettaa, että myöskään fluoksetiinilla ei ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (hitaasti liukeneva) / 600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6:n induktio)	Bupropioniannoksen suurentaminen toteutetaan kliinisen vasteen perusteella, mutta bupropionin suurinta suositeltua annosta ei pidä ylittää. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIHIISTAMIINIT		
Setiritsiini/efavirentsi (10 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Setiritsiini: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 – ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET		
Kalsiuminestäjät		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1 / 600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 – ↓ 75) Desasetyyldiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 – ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 – ↓ 75) N-monodesmetyyli-diltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 – ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4:n induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenmista 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 efavirentsia käytetään samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Kalsiuminestäjien annoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1 / 600 mg x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 – ↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 – ↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 – ↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 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 _{max} : ↓ 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 _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 – ↓ 58) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4:n induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuta efavirentsin AUC-eikä C _{max} -arvoihin.	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. simvastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini eliminoiduu lähinnä erittymällä muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
HORMONAALINEN EHKÄISY		
Ehkäisytabletit: etinyyliestradioli + norgestimaatti / efavirentsi (0,035 mg+0,25 mg x 1 / 600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90) (metabolian induktio) Efavirentsi: ei kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta. Kyseisten vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luotamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Injektiot: depomedroksiprogesteroni-asetatti (DMPA) / efavirentsi (150 mg kerta-annos DMPA:ta lihakseen)	3 kk pituisessa lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja MPA:n farmakokinetiikassa efavirentsiä sisältävää anti-retrovirushoitoa 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	Etonogestreelialtistuksen pieneneminen on todennäköistä (CYP3A4:n induktio). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu satunnaisia etonogestreelin ehkäisytehon pettämisistä efavirentsille altistuneilla potilailla.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi) /efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressanttialtistus todennäköisesti pienenee (CYP3A4:n induktio). Kyseiset immunosuppressantit eivät todennäköisesti vaikuta efavirentsiaaltistukseen.	Kyseisten immunosuppressanttien annoksia tulee ehkä muuttaa. On suositeltavaa seurata immunosuppressanttien pitoisuuksia tarkoin vähintään 2 viikon ajan (kunnes pitoisuudet vakiintuvat) efavirentsihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
OPIOIDIT		
Metadoni/efavirentsi (vakaa ylläpitoannos, 35–100 mg x 1 / 600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4:n induktio) HIV-positiivisia ruiskuhuumeiden käyttäjiä koske- neessa tutkimuksessa efavi- rentsin ja metadonin saman- aikainen käyttö johti plasman metadoni- pitoisuuksien pienenemiseen ja opiaatti- vieroituksen merkkeihin. Metadoniannosta suuren- nettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden hillitsemi- seksi.	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 yhteis- vaikutuksia	Buprenorfiinialtistuksen pienenemisestä huolimatta kenelläkään potilaista ei esiintynyt vieroitusoireita. Kummankaan lääkkeen annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun buprenorfiinia ja efavirentsiä käytetään samanaikaisesti.

^a 90 % luottamusväli, ellei toisin mainita.

^b 95 % luottamusväli.

Muut yhteisvaikutukset: Efavirentsi ei sitoudu kannabinoidireseptoreihin. Vääriä positiivisia virtsan kannabinoiditestituloksia on todettu joissain seulonta-analyyseissä terveillä sekä HIV-infektoituneilla 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 puoliintumisaajan 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 tenofoviiridisoproksiilia 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 efavirentsille altistuneita naisia.

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

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

Imetys

Efavirentsin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirentsin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava 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 efavirentsilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (suurin annos 100 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) eikä hoidettujen urosrottien siemennesteeseen tai jälkeläisiin (suurin annos 200 mg kahdesti vuorokaudessa). Efavirentsiä saaneiden naarasrottien jälkeläisten lisääntymiskyvyssä ei havaittu muutoksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Efavirentsi voi aiheuttaa heitehuimausta, 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 kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa annettiin efavirentsiä 600 mg päivässä yhdessä proteaasinestäjän ja/tai NRTI-lääkkeen kanssa, useimmin ilmoitetut vähintään keskivaikavat haittavaikutukset, joita oli raportoitu vähintään 5 %:lla potilaista, olivat ihottuma (11,6 %), heitehuimaus (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-reaktoita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea, psykiatrisia haittavaikutuksia mukaan lukien vaikeaa masennusta, itsemurhia, psykoosityypistä käyttäytymistä, sekä kouristuskohhtauksia on raportoitu efavirentsihoitoa saavilla potilailla. Efavirentsin ottaminen ruoan kanssa saattaa lisätä efavirentsi-altistusta ja voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.4).

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

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on lueteltu kohtalaisia tai sitä vaikeampia haittavaikutuksia, joita raportoitiin suositelluilla efavirentsiannoksilla tehdyissä kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (n = 1008), ja jotka olivat ainakin mahdollisesti yhteydessä hoitoon (tutkijan arvio). Taulukossa mainitaan kurssiivilla ne haittavaikutukset, joita on todettu markkinoille tulon jälkeen efavirentsia 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Immuunijärjestelmä	
melko harvinaiset	yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
yleiset	hypertriglyseridemia*
melko harvinaiset	hyperkolesterolemia*
Psyykkiset häiriöt	
yleiset	poikkeavat unet, ahdistuneisuus, depressio, unettomuus*
melko harvinaiset	tunteiden ailahtelevuus, aggressiot, sekavuustilat, euforinen mieliala, aistiharhat, mania, vaino- harhat, <i>psykoosi</i> [†] , itsemurhayritykset, itsemurha- ajatukset, katatonia*
harvinaiset	<i>aistiharhat</i> ^{††} , <i>neuroosi</i> ^{††} , <i>itsemurha</i> ^{††} *
Hermosto	
yleiset	<i>pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt</i> [‡] , tarkkaavaisuuden häiriöt (3,6 %), heitehuimaus (8,5 %), päänsärky (5,7 %), uneliaisuus (2,0 %)*
melko harvinaiset	agitaatio, amnesia, ataksia, koordinaatiokyvyn muutokset, kouristukset, ajattelun poikkeavuudet, <i>vapina</i> [‡]
tuntematon	<i>enkefalopatia</i>
Silmät	
melko harvinaiset	näön hämärtäminen
Kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinaiset	<i>tinnitus</i> [‡] , kierto- huimaus

Verisuonisto	
melko harvinaiset	<i>punoitus[‡]</i>
Ruoansulatuselimistö	
yleiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
melko harvinaiset	haimatulehdus
Maksa ja sappi	
yleiset	kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)*, kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)*, kohonnut gamma-glutamyyliaminiotransferaasi (GGT)*
melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus
harvinaiset	<i>maksan vajaatoiminta^{†‡*}</i>
Iho ja ihonalainen kudos	
hyvin yleiset	ihottuma (11,6 %)*
yleiset	kutina
melko harvinaiset	erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
harvinaiset	<i>allerginen valoihottuma[‡]</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
melko harvinaiset	gynekomastia
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleiset	väsymys

^{*},[‡],^{†‡} Ks. lisätietoja kohdasta *Tiettyjen hättävähäikutusten kuvaus*.

Tiettyjen hättävähäikutusten kuvaus

Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta

[‡] Näitä hättävähäikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa; esiintymistiheys on kuitenkin määritetty 16 kliinisen lääketutkimuksen tulosten perusteella (n=3969).

^{†‡} Näitä hättävähäikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta 16 kliinisessä lääketutkimuksessa efavirentsihoitoa saavilla potilailla niiden ei ole raportoitu olevan lääkeaineesta johtuvia. Esiintymistiheysluokka "harvinainen" on määritelty valmisteyhtenvetoa 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 efavirentsihoitoa saavilla potilailla (n=3969).

Ihottuma

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

Ihottumat ovat yleensä lievistä kohtalaiseen vaihtelevia makulopapulaarisia ihomuutoksia, jotka ilmaantuvat kahden ensimmäisen viikon kuluessa efavirentsilääkityksen aloittamisesta. Useimmilla

potilailla ihottuma häviää kuukauden kuluessa efavirentsihoitoa jatkettaessa. Efavirentsihoito voidaan aloittaa uudestaan potilailla, jotka keskeyttävät hoidon ihottuman takia. Sopivien antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttöä suositellaan aloitettaessa efavirentsilääkitys uudelleen.

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

Psykiatriset oireet

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

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

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

Hermosto-oireet

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

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

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

Kuukausista vuosiin efavirentsihoidon aloittamisen jälkeen ilmaantunutta ataksiaa ja enkefalopatiaa, johon liittyy korkea efavirentsipitoisuus, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

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 tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva 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 yhdistelmähoido (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 efavirentsia 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 efavirentsia saaneista potilaista ja 1,5–2 %:lla verrokkiryhmän potilaista (7 %:lla efavirentsia 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 efavirentsia 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 (kliinisessä tutkimuksessa, jossa 57 lasta sai efavirentsia 48 viikon ajan, ihottumaa raportoitiin 46 %:lla) ja vaikeampana (vaikeaa ihottumaa raportoitiin 5,3 %:lla lapsista) lapsilla kuin aikuisilla. Asianmukaista antihistamiiniprofylaksia ennen efavirentsihoidon aloittamista lapsilla on syytä harkita. Vaikka pienten lasten on vaikea raportoida hermosto-oireita, ne näyttivät olevan harvinaisempia lapsilla ja ne olivat yleensä lieviä. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 57 lapsipotilasta, 3,5 %:lla potilaista oli kohtalaisia hermosto-oireita, enimmäkseen huimausta. Lapsilla ei ollut vaikeita oireita eikä tutkimusta tarvinnut keskeyttää hermosto-oireiden takia.

Muut erityisryhmät

Maksaentsyymit potilailla, joilla on B- tai C-hepatiitti

Tutkimuksen 006 pitkäaikaistuloksissa 137 efavirentsia 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-ainepositiivisia). Tutkimukseen 006 osallistuneista infektoituneista (co-infected) potilaista 13 %:lla efavirentsihoitoa 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–haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 antidootia. Koska efavirensi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, dialyysihoito ei todennäköisesti poista lääkettä mainittavassa määrin verestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Efavirensi on HIV-1 -viruksen non-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 lumevalmisteseen 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_{max}-keskiarvo oli 2,25-kertainen verrattuna niiden tutkittavien C_{max}-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

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) efavirentsin ja indinaviirin yhdistelmän tai efavirentsin ja tsidovudiini + lamivudiini -yhdistelmähoidon kliinisten tutkimusten aikana. Tämä mutaatio havaittiin 90 %:lla efavirentsia 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 efavirentsiresistenssiin liittyvä aminohapposubstituutiomalli oli riippumaton efavirentsin kanssa samanaikaisesti käytetyistä muista viruslääkkeistä.

Ristiresistenssi

Efavirentsin, 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 efavirentsille, ja niissä oli K103N-substituutio. Kolmas isolaatti, jossa oli substituutio käänteiskopioijaentsyymien kohdassa 236, ei ollut ristiresistentti efavirentsille.

Efavirentsilla 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 valitiin 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 proteaasinestäjien 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

Efavirentsia ei ole tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, eli joiden CD4-arvo on < 50 solua/mm³, eikä proteaasinestäjää 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 efavirentsia NRTI-lääkkeisiin ja/tai proteaasinestäjiin 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 efavirentsia. Nelfinaviirin annos oli 750 mg kolmasti päivässä. NRTI-lääkettä annettiin standardiannoksina 12 tunnin välein kaikissa näistä tutkimuksista.

1266 potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet efavirentsiä, lamivudiinia, NNRTI-lääkkeitä ja proteaasinestäjiä, osallistui randomoituun, avoimeen tutkimukseen (tutkimus 006), jossa efavirentsiä + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirentsiä + indinaviiria verrattiin indinaviiriin + tsidovudiiniin + lamivudiiniin. Lähtötason keskimääräinen CD4-solumäärä oli 341 solua/mm³ ja lähtötason HIV-RNA -määrä 60 250 kopiota/ml. Tutkimuksen 006 tehokkuustulokset 614 potilaan ryhmästä, jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 48 viikkoa, on esitetty taulukossa 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 mittausarvoa edelsi tai sen jälkeen oli saatu määrittelyn mittausrajan yläpuolella oleva arvo.

Taulukko 3: Tehokkuustulokset tutkimuksessa 006

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

^a NC = F, keskenjääminen = epäonnistuminen

^b C.I., luottamusväli

^c S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama

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

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

Tutkimusten ACTG 364 ja 020 tehokkuustulokset ovat taulukossa 4. Tutkimukseen ACTG 364 otettiin 196 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasinestäjillä eikä NNRTI-lääkkeillä. Tutkimukseen 020 otettiin 327 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasinestäjillä 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 ^b	n	%	Vasteprosentti (NC = F ^a) Plasman HIV-RNA			Lähtötason CD4-soluarvon muutoskeskiarvo	
			(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	solua/mm ³	(S.E.M. ^d)
Tutkimus ACTG 364			< 500 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml		
48 vk							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Tutkimus 020			< 400 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml		
24 vk							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, keskenjääminen = epäonnistuminen

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

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

^d S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama

---, ei suoritettu

Pediatriset potilaat

ACTG 382 on käynnissä oleva tutkimus, jossa ei ole vertailuryhmää ja joka tehdään 57 lapsipotilaalla (3–16-vuotiaat), jotka ovat saaneet NRTI-lääkehoitoa. Tutkimuksessa selvitetään efavirentsin farmakokinetiikkaa, antiviraalista vaikutusta ja turvallisuutta, kun sitä annetaan yhdessä nelfinaviirin (20–30 mg/kg kolmesti vuorokaudessa) ja yhden tai useamman NRTI-lääkkeen kanssa. Efavirentsin aloitusannos vastasi 600 mg:n annosta (sovitettuna painoon perustuvan laskennallisen ruumiinkoon mukaan). Vasteprosentti NC = F analyysissä oli 60 % (95 %, C.I. 47, 72) niiden potilaiden määrän perusteella, joilla plasman HIV-RNA -kopioiden osuus oli < 400/ml 48 viikon kohdalla, ja 53 % (C.I. 40, 66) niiden potilaiden määrän perusteella, joilla plasman HIV-RNA -kopioiden osuus oli < 50/ml. Keskimääräinen CD4-arvo nousi lähtötasosta $63 \pm 34,5$ solua/mm³. Vasteen kesto oli samankaltainen kuin aikuispotilailla todettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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 estä P450-isoentsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirentsi ei estänyt CYP2E1:ä, ja se estä CYP2D6:a ja CYP1A2:a vain pitoisuuksilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin kliinisesti saavutetut.

Efavirentsin pitoisuudet plasmassa voivat olla korkeampia potilailla, joilla on CYP2B6-isoentsyymin 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

Efavirentsilla 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 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 merkitsevästi lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokka A) vertailuryhmään.

verrattuna. Tutkimustulosten perusteella ei voitu selvittää, vaikuttaako kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B tai C) efavirensin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli, rotu, iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirensia ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

STOCRIN 600 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Tabletin ydin: Kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, natriumlauryylisulfaatti, hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste: Hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, keltainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha.

STOCRIN 50 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Tabletin ydin: Kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, natriumlauryylisulfaatti,

hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste: Hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, keltainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha.

STOCRIN 200 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Tabletin ydin: Kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, natriumlauryylisulfaatti, hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste: Hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, keltainen rautaoksidi (E172), karnaubavaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Purkit: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

STOCRIN 600 mg tabletit, kalvopäällysteiset

HDPE-purkit, joissa on polypropyleeniturvasuljin. Yksi pahvikotelo sisältää yhden purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

STOCRIN 50 mg tabletit, kalvopäällysteiset

HDPE-purkit, joissa on polypropyleeniturvasuljin. Yksi pahvikotelo sisältää yhden purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

STOCRIN 200 mg tabletit, kalvopäällysteiset

HDPE-purkit, joissa on polypropyleeniturvasuljin. Yksi pahvikotelo sisältää yhden purkin, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
PO Box 581
2003 PC Haarlem
The Netherlands

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 määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 30 mg/ml oraaliliuos
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää: efavirentsiä 30 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää bentsoehappoa (E210) ja bentsyylialkoholia (E1519).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 ml oraaliliuosta
Mittaruisku ja liitinosa.

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
Oraaliliuos tulee käyttää yhden kuukauden kuluessa pullon ensimmäisestä avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

STOCRIN 30 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETIN TEKSTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 30 mg/ml oraaliliuos
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää: efavirentsiä 30 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää bentsoehappoa (E210) ja bentsyylialkoholia (E1519).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 ml oraaliliuosta
Mittaruisku ja liitinosa.

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
Oraaliliuos tulee käyttää yhden kuukauden kuluessa pullon ensimmäisestä avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 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

30 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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

STOCRIN 600 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETIN TEKSTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 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

30 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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: efavirentsiä 50 mg.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

STOCRIN 50 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETIN TEKSTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: efavirentsiä 50 mg.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: efavirentsia 200 mg.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

STOCRIN 200 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETIN TEKSTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

STOCRIN 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää: efavirentsia 200 mg.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/111/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Stocrin 30 mg/ml oraaliliuos efavirentsi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Stocrin on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri on määrännyt Stocrin-valmistetta, koska sinulla on HIV-infektio. Stocrin 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 Stocrin-valmistetta

Älä ota Stocrin-valmistetta

- **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 Stocrin”):**
 - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)

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

Kerro lääkearille välittömästi, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä. Näiden lääkkeiden ja Stocrin-valmisteen samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia tai heikentää Stocrin-valmisteen tehoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkearin kanssa ennen kuin otat Stocrin-valmistetta.

- **Stocrin-valmistetta on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos Stocrin-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota, ja sinulle saattaa edelleen kehittyä tulehduksia tai muita sairauksia, jotka liittyvät HIV-tautiin.
- Hoitavan lääkearin tulee seurata terveydentilaasi, kun käytät Stocrin-valmistetta.
- **Kerro lääkearille**
 - **jos sinulla on ollut jokin psykykinen sairaus** kuten masennus tai olet väärinkäyttänyt alkoholia tai päihteitä. Kerro heti lääkearille, jos olosi on masentunut, ajattelet itsemurhaa tai sinulla on epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
 - **jos sinulla on ollut epilepsiakohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkeari tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei Stocrin-hoito vaikuta niihin. Lääkeari 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. Lääkeari saattaa määrätä sinulle verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi tai vaihtaa sinulle toisen lääkeytyksen. **Älä ota Stocrin-valmistetta, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota Stocrin-valmistetta*).
 - **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**
- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat Stocrin-hoidon:**
 - **heitehuimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä haittavaikutukset saattavat alkaa ensimmäisten

hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.

- **sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule).** Nämä haittavaikutukset saattavat ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.
- **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Stocrin-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla Stocrin-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 infektiota vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä 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 lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
- **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Stocrin-valmistetta ei suositella alle 3 vuoden ikäisten tai alle 13 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Stocrin

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

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

Stocrin-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, myös rohdosvalmisteiden kuten neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden kanssa. Tällöin Stocrin-valmisteen 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:**
 - proteaasinestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasinestäjäannoksen muuttamista.
 - maraviroki
 - efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä Stocrin-valmisteen kanssa, sillä se sisältää Stocrin-valmisteen vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviri/velpatasviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.
- **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 Stocrin-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
 - vorikonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren Stocrin-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
 - itrakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
 - posakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - artemeetteri/lumefantriini: Stocrin saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
 - atovakoni/proguaniili: Stocrin saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohdistusten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Stocrin saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää Stocrin-valmisteen tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Stocrin saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **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 Stocrin-hoitosi aloittamisen yhteydessä.
- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteiden hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin Stocrin-

hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immuno-suppressanttiannostasi.

- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisypistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky). Stocrin saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Stocrin-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut Stocrin-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.
- **Metamitsoli** (kivun ja kuumeen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).
- **Pratsikvanteeli** (loisimatotartuntojen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).

Raskaus ja imetys

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

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

Jos voit tulla raskaaksi Stocrin-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 Stocrin-hoidon päättymisen jälkeen.

Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Jos olet raskaana, käytä Stocrin-valmistetta 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 Stocrin-valmistetta tai efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmävalmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä sinulle säännöllisiä verikokeita ja muita diagnostisia tutkimuksia lapsesi kehityksen seuraamiseksi.

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

Stocrin sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa heitehuimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.

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

Stocrin 30 mg/ml oraaliliuos sisältää bentsoehappoa

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg bentsoehappoa (E210) per ml.

Stocrin 30 mg/ml oraaliliuos sisältää bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 0,816 mg bentsyylialkoholia (E1519) per ml.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Stocrin-valmistetta 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.

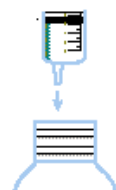
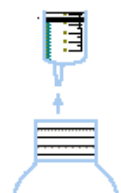
- Aikuisten annos on 24 ml kerran päivässä.
- Stocrin-annosta voidaan joutua nostamaan tai laskemaan, jos käytät myös tiettyjä lääkkeitä (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Stocrin).
- Stocrin oraaliliuos voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai erikseen.

Stocrin oraaliliuoksen annos milligrammoina ei ole sama kuin Stocrin kalvopäällysteisten tablettien.

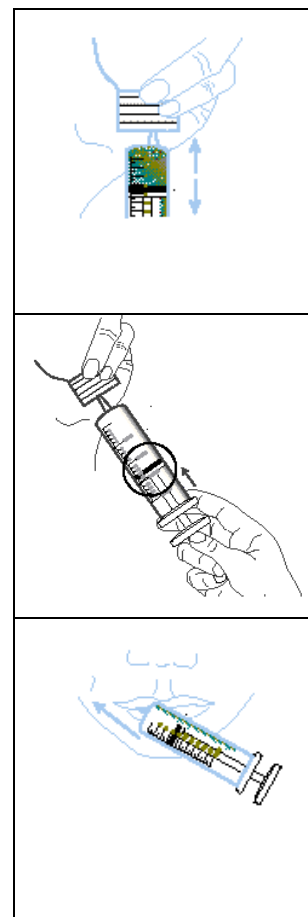
- Stocrin täytyy ottaa joka päivä.
- Stocrin-valmistetta ei pidä koskaan käyttää yksinään HIV:n hoitoon. Stocrin-valmistetta tulee käyttää aina muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Stocrin oraaliliuos tulee annostella käyttäen pakkauksessa olevaa suuruiskua.

- Ensimmäisellä käyttökerralla liitinosa tulee kiinnittää pullon kaulaan. Tämän tehdäkseen poista lapsiturvallinen korkki ja foliosinetti. Liitinosa, joka on jo kiinni ruiskun kärjessä, sovitetaan sitten pullon kaulaan ja painetaan tiukasti kiinni.
- Irrota ruisku liitinosa. Liitinosa tulisi nyt olla tiiviisti kiinni pullon kaulassa siten, että pullon korkki voidaan sulkea liitinosa ollessa paikallaan.
- Pullon ollessa pystyasennossa, kiinnitä ruiskun kärki liitinosaan.



- Käännä pullo ylösalaisin ruiskun ollessa paikallaan. Pidä toisella kädellä tiukasti kiinni pullosta ja ruiskusta ja vedä toisella kädellä mäntä tarvittavan annoksen merkin taakse. Jos ruiskussa näkyy ilmakuplia, pidä pullo ylösalaisin ja työnnä mäntää hitaasti ja vedä sitä uudestaan. Toista kunnes ruiskussa ei enää ole ilmakuplia.
- Tarkan annostelun aikaansaamiseksi pidä pullo ylösalaisin ja työnnä mäntää hitaasti, kunnes mustan renkaan etureuna (männän ruiskun kärjen puoleinen reuna) on kohdakkain annosmerkinnän kanssa. Käännä pullo oikeinpäin ja poista ruisku. Pyyhi liitinosa ja kierrä korkki tiukasti kiinni sen päälle.
- Ennen oraaliliuoksen antoa varmista, että potilas istuu tai seisoo pystyasennossa. Laita ruiskun kärki juuri suun sisäpuolelle siten, että kärki osoittaa poskea kohti. Paina mäntää hitaasti, jolloin lääkkeen nielemiseen jää aikaa. Nopea ruiskuttaminen suuhun voi aiheuttaa tukehtumisen.



Käytön jälkeen liota ruiskua lämpimässä saippuavedessä vähintään minuutin ajan. Vedä ruisku täyteen lämmintä saippuavettä ja tyhjennä se sitten kokonaan. Toista vähintään kolme kertaa. Irrota mäntä sylinteristä ja huuhtelee molemmat lämpimällä juoksevalla vedellä. Jos ruiskun osat eivät ole puhtaita, toista puhdistus ohjeen mukaan. Anna osien kuivua kokonaan ennen yhdistämistä. Älä laita ruiskua astianpesukoneeseen.

Käyttö lapsille ja nuorille

- Vähintään 40 kg:n painoisten lasten annos on 24 ml kerran päivässä.
- Alle 40 kg:n painoisten lasten kerran päivässä otettava annos lasketaan painon perusteella alla olevan kaavion mukaisesti:

Paino kg	Stocrin oraaliliuos (30 mg/ml)	
	Annos (ml)	
	Lapset 3 - < 5 vuotta	Vähintään 5-vuotiaat lapset
13 - < 15	12	9
15 - < 20	13	10
20 - < 25	15	12
25 - < 32,5	17	15
32,5 - < 40	-	17
≥ 40	-	24

Jos otat enemmän Stocrin-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Stocrin-valmistetta

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 Stocrin-valmisteen käytön

Kun Stocrin-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 Stocrin-valmisteesta, 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 Stocrin-valmisteen 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 Stocrin-hoitoa muuttamatta. Ihottumaa on esiintynyt useammin Stocrin-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 Stocrin-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. Lisäksi joitakin hermosto-oireita (esim. sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule)) saattaa ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Kerro aina hoitavalle lääkärille heti, jos Stocrin-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. Stocrin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Stocrin oraaliliuospulla on käytettävä yhden kuukauden kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Stocrin sisältää

- Yksi millilitra Stocrin oraaliliuosta sisältää 30 mg vaikuttavaa ainetta efavirensia.
- Muut aineet ovat keskipitkäketjuiset triglyseridit, bentsoehappo (E210) ja mansikka/minttuaromi [sisältää bentsyyialkoholia (E1519) ja propyleeniglykolia (E1520)].

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko

Stocrin 30 mg/ml oraaliliuos on saatavana 180 ml pulloissa. Pakkaus sisältää mittaruiskun ja pullon kaulaan työntämällä kiinnitettävän liitinosan.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0)77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Stocrin 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen efavirentsi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Stocrin on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri on määrännyt Stocrin-valmistetta, koska sinulla on HIV-infektio. Stocrin 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 Stocrin-valmistetta

Älä ota Stocrin-valmistetta

- **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 Stocrin”):**
 - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)
 - **bepридиili** (sydänlääke)
 - **sisapridi** (näristyslääke)
 - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
 - **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
 - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (psykyenlääke)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
 - **flekainidi, metoprololi** (rytmihäiriölääkkeitä)
 - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
 - **triatsoli-sienilääkkeet**
 - **tietyt malarialääkkeet**
 - **metadoni** (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon)
 - **elbasviiri/gratsopreviiri.**

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Stocrin-valmistetta.

- **Stocrin-valmistetta on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos Stocrin-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Tämä 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 Stocrin-valmistetta.
- **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 epileptia-kohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei Stocrin-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 lääkeytyksen. **Älä ota Stocrin-valmistetta, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota Stocrin-valmistetta*).
- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**

- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat Stocrin-hoidon:**
 - **huimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä haittavaikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
 - **sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule).** Nämä haittavaikutukset saattavat ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.
 - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Stocrin-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla Stocrin-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 infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä 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 lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
 - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Stocrin-valmistetta ei suositella alle 3 vuoden ikäisten tai alle 13 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Stocrin

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

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

Stocrin-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, myös rohdosvalmisteiden kuten neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden kanssa. Tällöin Stocrin-valmisteen 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:**
 - proteaasineistäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasineistäjäannoksen muuttamista.
 - maraviroki
 - efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä Stocrin-valmisteen kanssa, sillä se sisältää Stocrin-valmisteen vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviri/velpatasviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.
- **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 Stocrin-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
 - vorikonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren Stocrin-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
 - itrakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
 - posakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - artemeetteri/lumefantriini: Stocrin saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
 - atovakoni/proguaniili: Stocrin saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohdistusten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Stocrin saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää Stocrin-valmisteen tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Stocrin saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **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 Stocrin-hoitosi aloittamisen yhteydessä.

- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin Stocrin-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immuno-suppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisypistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky). Stocrin saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Stocrin-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut Stocrin-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.
- **Metamitsoli** (kivun ja kuumeen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).
- **Pratsikvanteeli** (loisimatotartuntojen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).

Stocrin ruuan ja juoman kanssa

Stocrin-valmisteen ottaminen tyhjiin vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää Stocrin-hoidon yhteydessä.

Raskaus ja imetys

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

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

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

Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Jos olet raskaana, käytä Stocrin-valmistetta 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 Stocrin-valmistetta tai efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmävalmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä sinulle säännöllisiä verikokeita ja muita diagnostisia tutkimuksia lapsesi kehityksen seuraamiseksi.

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

Stocrin sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.

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

Stocrin sisältää laktoosia jokaisessa 600 mg:n vuorokausiannoksessa

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Kyseisiä sairauksia sairastavat henkilöt voivat ottaa Stocrin-oraaliliuosta, joka ei sisällä laktoosia.

Stocrin sisältää natriumia 600 mg annoksessa

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 600 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Stocrin-valmistetta 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.
- Stocrin-annosta voidaan joutua nostamaan tai laskemaan, jos käytät myös tiettyjä lääkkeitä (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Stocrin).
- Stocrin 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.
- Stocrin täytyy ottaa joka päivä.
- Stocrin-valmistetta ei pidä koskaan käyttää yksinään HIV:n hoitoon. Stocrin-valmistetta tulee käyttää aina muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille

- Vähintään 40 kg:n painoisten lasten annos on 600 mg kerran päivässä.
- Alle 40 kg:n painoisten lasten kerran päivässä otettava annos lasketaan painon perusteella alla olevan kaavion mukaisesti:

Paino kg	Stocrin Annos (mg)*
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400

* Stocrin 50 mg, 200 mg ja 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on myynnissä.

Jos otat enemmän Stocrin-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Stocrin-valmistetta

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 Stocrin-valmisteen käytön

Kun Stocrin-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 Stocrin-valmisteesta, 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 Stocrin-valmisteen 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 Stocrin-hoitoa muuttamatta. Ihottumaa on esiintynyt useammin Stocrin-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 Stocrin-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. Lisäksi joitakin hermosto-oireita (esim. sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule)) saattaa ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Kerro aina hoitavalle lääkärille heti, jos Stocrin-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. Stocrin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**Mitä Stocrin sisältää**

- Yksi Stocrin kalvopäällysteinen 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.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Stocrin 600 mg kalvopäällysteiset tabletit on saatavana 30 tabletin purkeissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0)77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Stocrin 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen efavirentsi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Stocrin on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri on määrännyt Stocrin-valmistetta, koska sinulla on HIV-infektio. Stocrin 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 Stocrin-valmistetta

Älä ota Stocrin-valmistetta

- **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 sydänsaurautta.
- 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 Stocrin”):**
 - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)
 - **bepридиili** (sydänlääke)
 - **sisapridi** (näristyslääke)
 - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
 - **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
 - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (psykyenlääke)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
 - **flekainidi, metoprololi** (rytmihäiriölääkkeitä)
 - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
 - **triatsoli-sienilääkkeet**
 - **tietyt malarialääkkeet**
 - **metadoni** (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon)
 - **elbasviiri/gratsopreviiri.**

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Stocrin-valmistetta.

- **Stocrin-valmistetta on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos Stocrin-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Tämä 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 Stocrin-valmistetta.
- **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 epileptia-kohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei Stocrin-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 lääkeytyksen. **Älä ota Stocrin-valmistetta, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota Stocrin-valmistetta*).
 - **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**

- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat Stocrin-hoidon:**
 - **heitehuimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä haittavaikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
 - **sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule).** Nämä haittavaikutukset saattavat ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.
 - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Stocrin-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla Stocrin-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 infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä 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 lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
 - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Stocrin-valmistetta ei suositella alle 3 vuoden ikäisten tai alle 13 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Stocrin

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

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

Stocrin-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, myös rohdosvalmisteiden kuten neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden kanssa. Tällöin Stocrin-valmisteen 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:**
 - proteaasineistäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasineistäjäannoksen muuttamista.
 - maraviroki
 - efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä Stocrin-valmisteen kanssa, sillä se sisältää Stocrin-valmisteen vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviri/velpatasviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.
- **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 Stocrin-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
 - vorikonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren Stocrin-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
 - itrakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
 - posakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - artemeetteri/lumefantriini: Stocrin saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
 - atovakoni/proguaniili: Stocrin saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohdistusten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Stocrin saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää Stocrin-valmisteen tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Stocrin saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **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 Stocrin-hoitosi aloittamisen yhteydessä.

- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin Stocrin-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immuno-suppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisypistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky). Stocrin saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Stocrin-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut Stocrin-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.
- **Metamitsoli** (kivun ja kuumeen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).
- **Pratsikvanteeli** (loisimatotartuntojen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).

Stocrin ruuan ja juoman kanssa

Stocrin-valmisteen ottaminen tyhjään vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää Stocrin-hoidon yhteydessä.

Raskaus ja imetys

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

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

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

Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Jos olet raskaana, käytä Stocrin-valmistetta 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 Stocrin-valmistetta tai efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmävalmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä sinulle säännöllisiä verikokeita ja muita diagnostisia tutkimuksia lapsesi kehityksen seuraamiseksi.

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

Stocrin sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.

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

Stocrin sisältää laktoosia jokaisessa 600 mg:n vuorokausiannoksessa

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Kyseisiä sairauksia sairastavat henkilöt voivat ottaa Stocrin-oraaliliuosta, joka ei sisällä laktoosia.

Stocrin sisältää natriumia 600 mg annoksessa

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 600 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Stocrin-valmistetta 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.
- Stocrin-annosta voidaan joutua nostamaan tai laskemaan, jos käytät myös tiettyjä lääkkeitä (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Stocrin).
- Stocrin 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.
- Stocrin täytyy ottaa joka päivä.
- Stocrin-valmistetta ei pidä koskaan käyttää yksinään HIV:n hoitoon. Stocrin-valmistetta tulee käyttää aina muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille

- Vähintään 40 kg:n painoisten lasten annos on 600 mg kerran päivässä.
- Alle 40 kg:n painoisten lasten kerran päivässä otettava annos lasketaan painon perusteella alla olevan kaavion mukaisesti:

Paino kg	Stocrin Annos (mg) *
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400

* Stocrin 50 mg, 200 mg ja 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana.

Jos otat enemmän Stocrin-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Stocrin-valmistetta

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 Stocrin-valmisteen käytön

Kun Stocrin-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 Stocrin-valmisteesta, 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 Stocrin-valmisteen 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 Stocrin-hoitoa muuttamatta. Ihottumaa on esiintynyt useammin Stocrin-hoitoa saaneilla lapsilla kuin aikuisilla.

Hermosto-oireita esiintyy heti hoidon alussa, mutta ne vähentyvät yleensä ensimmäisten viikkojen aikana. Eräässä tutkimuksessa hermosto-oireita esiintyi usein 1–3 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Jos niitä esiintyy, lääkäri voi kehottaa sinua ottamaan Stocrin-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. Lisäksi joitakin hermosto-oireita (esim. sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule)) saattaa ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Kerro aina hoitavalle lääkärille heti, jos Stocrin-hoidon yhteydessä esiintyy näitä oireita tai muita haittavaikutuksia.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:

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

- ihottuma.

Yleinen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)

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

Verikokeissa saattaa näkyä:

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

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

- hermostuneisuus, unohtelu, sekavuus, kouristuskohtaukset, epätavalliset ajatukset
- näön hämärtyminen
- kiertohuimaus
- vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus
- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka voi aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (erythema multiforme - ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, ihon kutina tai vatsakipu, joiden syynä on maksatulehdus
- miesten rintojen suureneminen
- vihaiisuus, mielialan muuttuminen, aistiharhat, mania (psykyen sairaustila, jonka ominaispiirteitä ovat yliaktiivisuus [“vauhdikkuus”], epätavallinen iloisuus tai ärtyneisyys), vainoharhat, itsemurha-ajatukset, 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 efavirentsin 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. Stocrin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Stocrin sisältää

- Yksi Stocrin kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavana aineena 50 mg efavirentsia.
- 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.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Stocrin 50 mg kalvopäällysteiset tabletit on saatavana 30 tabletin purkeissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0)77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Stocrin 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen efavirensi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Stocrin on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri on määrännyt Stocrin-valmistetta, koska sinulla on HIV-infektio. Stocrin 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 Stocrin-valmistetta

Älä ota Stocrin-valmistetta

- **jos olet allerginen** efavirensille 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 Stocrin”):**
 - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)
 - **bepридиili** (sydänlääke)
 - **sisapridi** (näristyslääke)
 - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
 - **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
 - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (psykyenlääke)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
 - **flekainidi, metoprololi** (rytmihäiriölääkkeitä)
 - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
 - **triatsoli-sienilääkkeet**
 - **tietyt malarialääkkeet**
 - **metadoni** (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon)
 - **elbasviiri/gratsopreviiri.**

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Stocrin-valmistetta.

- **Stocrin-valmistetta on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos Stocrin-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Tämä 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 Stocrin-valmistetta.
- **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 epileptia-kohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei Stocrin-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 lääkeytyksen. **Älä ota Stocrin-valmistetta, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota Stocrin-valmistetta*).
 - **jos sinulla on sydänsairaus, kuten epänormaali sydämen sähköisen signaalin johtuminen, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**

- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat Stocrin-hoidon:**
 - **heitehuimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä haittavaikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
 - **sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule).** Nämä haittavaikutukset saattavat ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.
 - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Stocrin-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla Stocrin-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 infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä 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 lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
 - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Stocrin-valmistetta ei suositella alle 3 vuoden ikäisten tai alle 13 kg painoisten lasten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu riittävästi näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Stocrin

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

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

Stocrin-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, myös rohdosvalmisteiden kuten neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden kanssa. Tällöin Stocrin-valmisteen 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:**
 - proteaasineistäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasineistäjäannoksen muuttamista.
 - maraviroki
 - efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä Stocrin-valmisteen kanssa, sillä se sisältää Stocrin-valmisteen vaikuttavaa ainetta efavirentsia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviri/velpatasviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri.
- **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 Stocrin-annosta saatetaan suurentaa.
- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**
 - vorikonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren Stocrin-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
 - itrakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
 - posakonatsoli. Stocrin saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - artemetteri/lumefantriini: Stocrin saattaa pienentää veren artemetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
 - atovakoni/proguaniili: Stocrin saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.
- **Kouristuskohdistusten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Stocrin saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää Stocrin-valmisteen tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Stocrin saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkäri saattaa suositella toisen lääkkeen käyttöä.
- **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 Stocrin-hoitosi aloittamisen yhteydessä.

- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin Stocrin-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immuno-suppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisypistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky). Stocrin saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Stocrin-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut Stocrin-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.
- **Metamitsoli** (kivun ja kuumeen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).
- **Pratsikvanteeli** (loisimatotartuntojen hoitoon käytettävä lääkevalmiste).

Stocrin ruuan ja juoman kanssa

Stocrin-valmisteen ottaminen tyhjiin vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää Stocrin-hoidon yhteydessä.

Raskaus ja imetys

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

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

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

Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Jos olet raskaana, käytä Stocrin-valmistetta 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 Stocrin-valmistetta tai efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmävalmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä sinulle säännöllisiä verikokeita ja muita diagnostisia tutkimuksia lapsesi kehityksen seuraamiseksi.

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

Stocrin sisältää efavirensia ja voi aiheuttaa heitehuimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta.

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

Stocrin sisältää laktoosia jokaisessa 600 mg:n vuorokausiannoksessa

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Kyseisiä sairauksia sairastavat henkilöt voivat ottaa Stocrin-oraaliliuosta, joka ei sisällä laktoosia.

Stocrin sisältää natriumia 600 mg annoksessa

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 600 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Stocrin-valmistetta 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.
- Stocrin-annosta voidaan joutua nostamaan tai laskemaan, jos käytät myös tiettyjä lääkkeitä (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Stocrin).
- Stocrin 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.
- Stocrin täytyy ottaa joka päivä.
- Stocrin-valmistetta ei pidä koskaan käyttää yksinään HIV:n hoitoon. Stocrin-valmistetta tulee käyttää aina muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille

- Vähintään 40 kg:n painoisten lasten annos on 600 mg kerran päivässä.
- Alle 40 kg:n painoisten lasten kerran päivässä otettava annos lasketaan painon perusteella alla olevan kaavion mukaisesti:

Paino kg	Stocrin Annos (mg) *
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400

* Stocrin 50 mg, 200 mg ja 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana.

Jos otat enemmän Stocrin-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Stocrin-valmistetta

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 Stocrin-valmisteen käytön

Kun Stocrin-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 Stocrin-valmisteesta, 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 Stocrin-valmisteen 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 Stocrin-hoitoa muuttamatta. Ihottumaa on esiintynyt useammin Stocrin-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 Stocrin-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. Lisäksi joitakin hermosto-oireita (esim. sekavuus, ajatusten ja liikkumisen hidastuminen ja harhaluulot (väärät uskomukset) tai hallusinaatiot (asioiden näkeminen ja kuuleminen, joita muut eivät näe tai kuule)) saattaa ilmetä kuukausista vuosiin Stocrin-hoidon aloittamisen jälkeen. Kerro aina hoitavalle lääkärille heti, jos Stocrin-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 efavirentsin 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. Stocrin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Stocrin sisältää

- Yksi Stocrin kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavana aineena 200 mg efavirentsia.
- Tabletin ytimen muut aineet ovat kroskarmellosoinatrium, mikrokiteinen selluloosa, natriumlauryylisulfaatti, hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.

- Kalvopäällyste sisältää hypromelloosia (E464), titaanidioksidia (E171), makrogoli 400:a, keltaista rautaoksidia (E172) ja karnaubavahaa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Stocrin 200 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 90 tabletin purkeissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: +30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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