

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz Sandoz 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

INN. *Efavirenzum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 95,29 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid (19,2 mm x 9,6 mm), mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Kokkuvõtet kliinilistest ja farmakodünaamilistest omadustest vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

Annustamine

Efavirenz Sandozt peab manustama kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega (vt lõik 4.5).

Et paremini taluda närvisüsteemi poolt tekkida võivaid kõrvaltoimeid, soovitatakse ravimit manustada õhtuti enne magamaheitmist (vt lõik 4.8).

Täiskasvanud ja üle 40 kg kehakaaluga noorukid

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

Efavirensi õhukese polümeerikattega tabletid ei sobi lastele kehakaaluga alla 40 kg. Nende patsientide jaoks on saadaval teised efavirensi ravimvormid. Lastele annustamist palun vaadake sobivate ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse kohandamine

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

Kui efavirensi manustatakse koos rifampitsiiniga patsientidele, kes kaaluvad 50 kg või enam, võib kaaluda efavirensi annuse suurendamist 800 mg-ni ööpäevas (vt lõik 4.5) teiste efavirensi ravimvormidega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Efavirensi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta või kehakaaluga alla 13 kg ei ole veel tõestatud. Praegu olemasolevad andmed on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Tablette tuleb eelistatult võtta tervena, kuid võib võtta ka jagatuna võrdseteks annusteks, kui vajalik on annustamise kohandamine või kui tablette on raske neelata.

Efavirenz Sandoz soovitakse võtta tühja kõhuga. Pärast Efavirenz Sandoze manustamist koos toiduga on täheldatud efavirensi kontsentratsioonide suurenemist, mis võivad viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

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

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

Patsiendid, kellel on

- perekondlikus anamneesis äkksurm või elektrokardiogrammil kaasasündinud pikenenud QTc-intervall või mis tahes muu kliiniline seisund, mis teadaolevalt põhjustab QTc-intervalli pikenedamist;
- anamneesis sümptomaatilised südame rütmihäired või kliiniliselt oluline bradükardia või südame paispuudulikkus koos vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga;
- rasked elektrolüütide tasakaaluhäired, nt hüpokaleemia või hüpomagneseemia.

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

Need ravimid on:

- IA ja III klassi antiarütmikumid;
- neuroleptikumid, antidepressandid;
- teatud antibiootikumid, sealhulgas mõned järgmistesse rühmadesse kuuluvad ained: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained;
- teatud mittesedatiivsed antihistamiinikumid (terfenadiin, astemisool);
- tsisapriid;
- flekainiid;
- teatud malaariavastased ravimid;
- metadoon;
- samaaegne manustamine elbasviiri/grasopreviiriga, kuivõrd elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioon eeldatavasti väheneb oluliselt (vt lõik 4.5). See toime tuleneb maksa tsütokroom CYP3A4 või P-glükoproteiini tekkest efavirensi toimel ja eeldatavasti põhjustab viroloogilise ravivastuse puudumise elbasviirile/grasopreviirile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Glekapreviiri/pibrentasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine võib oluliselt vähendada glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioone, põhjustades nende ravitoime nõrgenemist. Glekapreviiri/pibrentasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

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

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

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

Kui mõne raviskeemi kuuluva preparaadi manustamine katkestatakse talumatuse kahtluse tõttu, tuleb tõsiselt kaaluda samaaegselt ka teiste retroviirusevastaste ravimite manustamise lõpetamist. Talumatuse sümptomite lahenemisel võib uuesti hakata retroviirusevastaseid ravimeid kasutama.

Vahelduvat monoterapiat ja sellele järgnevat retroviirusevastaste ravimite taaskasutamist kombinatsioonis ei soovitata ravimresistentse viirusetüve tekkevõimaluse tõttu.

Nahalööve

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

Efavirensi kasutamise kogemus on vähene patsientidel, kes on katkestanud ravi teiste mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, NNRTI) rühma kuuluvate retroviirusevastaste ravimitega (vt lõik 4.8). Efavirensi ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on mõne teise NNRTI kasutamise ajal tekkinud eluohtlik nahareaktsioon (nt Stevensi-Johnsoni sündroom).

Psühhiaatrilised sümptomid

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

Närvisüsteemi sümptomid

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

Kuid või aastaid pärast ravi alustamist efavirensiga võivad tekkida hilise neurotoksilisuse nähud, sealhulgas ataksia ja entsefalopaatia (teadvushäired, segasusseisund, psühhomotoorsete funktsioonide aeglustumine, psühhos, deliirium). Mõned hilise neurotoksilisuse juhud on esinenud patsientidel, kellel on tsütokroom CYP2B6 geneetiline polümorfism, mis on seotud efavirensi väiksema sisaldusega organismis, sõltumata ravimi standardsest annustamisest. Patsientidel, kellel esinevad raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete tunnused ja sümptomid, tuleb kohe hinnata selliste nähtude seost efavirensi kasutamise ja kaaluda efavirensi kasutamise lõpetamist.

Krambihood

Efavirensi saavatel patsientidel on täheldatud krampide teket, seda tavaliselt eelneva krambihoo anamneesiga patsientidel. Patsientidel, kes saavad samaaegset krambivastast ravi maksas metaboliseeruvate preparaatidega, nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal, tuleb perioodiliselt jälgida ravimite plasmakontsentratsiooni. Ravimi koostoimete uuringus, kui karbamasepiini manustati koos efavirensiga, vähenesid karbamasepiini plasmakontsentratsioonid (vt lõik 4.5). Krambihoo anamneesiga patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik.

Maksa kõrvaltoimed

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

QTc-intervalli pikenemine

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

Kui ravimit tuleb manustada koos *torsade de pointes*'i riski suurendava ravimiga või teadaoleva *torsade de pointes*'i riskiga patsiendile, tuleb kaaluda efavirensi asemel mõne muu ravimi kasutamist.

Toidu toime

Efavirensi koos toiduga manustamisel võib suureneda efavirensi mõju (vt lõik 5.2), mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.8). Efavirensi soovitatakse sisse võtta tühja kõhuga; eelistatavalt magamamineku ajal.

Immuunsüsteemi reaktiivsiooni sündroom

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immunosupressiooni, suurt kehamassiindeksit), on osteonekroosist teatatud eriti kaugelearenenud HIV-haigusega patsientidel ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Patsientide erirühmad

Maksahaigus

Raske maksakahjustusega patsientidele on efavirens vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2) ning seda ei soovitata kasutada mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kuna puuduvad piisavad andmed annuse kohandamise vajaduse kindlaks tegemiseks. Kuna efavirens läbib ulatuslikud tsütokroom P450 vahendatud ainevahetusprotsessid ning kroonilise maksahaigusega patsientide puhul on ravimi kliinilise kasutamise kogemus piiratud, peab kerge maksakahjustusega patsiente ravima efavirensiga ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida annusest tingitud kõrvaltoimete suhtes, eriti närvisüsteemi sümptomite suhtes. Maksahaiguse hindamiseks tuleb regulaarselt teostada laborianalüüse (vt lõik 4.2).

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

Patsientidel, keda ravitakse teiste ravimitega, mida seostatakse maksatoksilisusega, on samuti soovitatav maksaensüüme jälgida. B- või C-hepatiidi viirusevastaste ravimite samaaegsel kasutamisel tutvuge palun ka nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõttega.

Neerupuudulikkus

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

Eakad

Kliinilistes uuringutes ei ole vanemaeliste arv olnud piisav selleks, et hinnata ravivastuse erinevusi võrreldes nooremate patsientidega.

Lapsed

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

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

26-1 lapsel 57-st (46%) tekkis 48 nädalat kestnud ravi jooksul efavirensiga lööve ja kolmel juhul oli see raske. Lastel võib kaaluda profülaktilist antihistamiinikumi manustamist enne efavirensi ravi alustamist.

Efavirens Sandoz sisaldab naatriumi ja laktoosi

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

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vivo on efavirens CYP3A4, CYP2B6 ja UGT1A1 indutseerija. Nende ensüümide substraatideks olevatel ühenditel võivad manustamisel koos efavirensiga olla väiksemad plasmakontsentratsioonid.

In vitro on efavirens ka CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu võib efavirens esialgu teoreetiliselt põhjustada CYP3A4 substraatide ekspositsiooni suurenemist ning ettevaatlik peab olema kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatide puhul (vt lõik 4.3). Efavirens võib olla CYP2C19 ja CYP2C9 indutseerija, kuid *in vitro* on täheldatud ka inhibeerimist ja nende ensüümide substraatide koosmanustamise lõppmõju on ebaselge (vt lõik 5.2).

Efavirensi ekspositsioon võib suurenedas koosmanustamisel ravimitega (nt ritonaviir) või toiduga (nt greibimahli), mis inhibeerivad CYP3A4 või CYP2B6 aktiivsust. Neid ensüüme indutseerivad ühendid või taimsed preparaadid (näiteks hõlmikpuu ekstraktid ja lihtnaistepuna) võivad põhjustada efavirensi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Samaaegne kasutamine koos lihtnaistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Efavirensi samaaegne manustamine metamisooliga, mis on metaboliseerivate ensüümide, sealhulgas CYP2B6 ja CYP3A4 indutseerija, võib põhjustada efavirensi plasmakontsentratsiooni vähenemist koos kliinilise efektiivsuse võimaliku vähenemisega. Seetõttu tuleb metamisooli ja efavirensi samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik; vajadusel tuleb jälgida kliinilist ravivastust ja/või ravimi kontsentratsiooni.

QT-intervalli pikendavad ravimid

Vastunäidustatud on efavirensi kasutamine koos ravimpreparaatidega, mis võivad põhjustada QTc-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i tüüpi rütmihäiret, näiteks IA ja III klassi antiarütmikumid, neuroleptikumid ja antidepressandid, teatud antibiootikumid, sealhulgas mõned järgmistesse rühmadesse kuuluvad ained: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained, teatud mittesedatiivsed antihistamiinikumid (terfenadiin, astemisool), tsisapriid, flekainiid, teatud malaariavastased ravimid, metadoon (vt lõik 4.3).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Samaaegne kasutamine vastunäidustatud

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

Efavirensi ei tohi manustada koos elbasviiri/grasopreviiriga, kuna elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioon eeldatavasti väheneb oluliselt. See on põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude tekkest ning eeldatavasti põhjustab viroloogilise ravivastuse puudumise elbasviirile/grasopreviirile (vt lõik 4.5).

Naistepunaürt (Hypericum perforatum)

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

Muud koostoimed

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

Tabel 1. Koostoimed efavirensi ja teiste ravimite vahel täiskasvanutel

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
INFEKTSIOONIVASTASED AINED		
HIV-vastased ained		
Proteaasi inhibiitorid (PI)		
Atasanaviir/ ritonaviir/ efavirens (400 mg üks kord ööpäevas/ 100 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasanaviir (pärast lõunat): AUC: ↔* (↓ 9...↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8...↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31...↓ 51)	Efavirensi manustamine koos atasanaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kui on vajalik atasanaviiri manustamine koos NNRTI-ga, tuleb nii atasanaviiri kui ritonaviiri annust suurendada vastavalt 400 mg ja 200 mg-ni, kasutamist kombinatsioonis efavirensiga võib kaaluda hoolika kliinilise jälgimise tingimustes.
Atasanaviir/ ritonaviir/ efavirens (400 mg üks kord ööpäevas/ 200 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasanaviir (pärast lõunat): AUC: ↔*/** (↓ 10...↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5...↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16...↑ 49) (CYP3A4 indutseerimine). *Võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas manustamisega öhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C _{min} vähenemine võib ebasoodsalt mõjutada atasanaviiri efektiivsust. ** varasema võrdluse põhjal	
Darunaviir/ ritonaviir/ efavirens (300 mg kaks korda ööpäevas*/ 100 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas) *väiksem soovitatud annustest, sarnaseid tulemusi eeldatakse soovitatud annustega	Darunaviir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indutseerimine) Efavirens AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibeerimine)	Efavirensi manustamine kombinatsioonis 800 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas võib anda darunaviiril suboptimaalse C _{min} . Kui efavirensi on vaja kasutada kombinatsioonis darunaviiri/ritonaviiriga, tuleb manustada 600 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Seda kombinatsiooni peab kasutama ettevaatusega. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Fosamprenaviir/ ritonaviir/ efavirens (700 mg kaks korda ööpäevas/ 100 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja kohandada. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Fosamprenaviir/ nelfinaviir/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Fosamprenaviir/ sakvinaaviir/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	Ei ole soovitatav, sest mõlema PI ekspositsioon võib oluliselt väheneda.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Indinaviir/ efavirens (800 mg iga 8 tunni järel/ 200 mg üks kord ööpäevas)	Indinaviir: AUC : ↓ 31% (↓ 8...↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Indinaviiri ekspositsiooni sarnast vähenemist täheldati 1000 mg indinaviiri manustamisel iga 8 tunni järel koos 600 mg efavirensiga ööpäevas. (CYP3A4 indutseerimine) Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kuigi indinaviiri kontsentratsiooni vähenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud, tuleb täheldatud farmakokineetilise koostoime võimalusega arvestada raviskeemi valimisel, mis sisaldab nii efavirensi kui indinaviiri.
Indinaviir/ ritonaviir/ efavirens (800 mg kaks korda ööpäevas/ 100 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Indinaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 16...↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6...↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40...↓ 59) ^b Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad. Indinaviiri C _{min} geomeetriline keskmine (0,33 mg/l) manustamisel koos ritonaviiri ja efavirensiga oli suurem kui keskmine tagasivaateline C _{min} (0,15 mg/l), kui manustati ainult 800 mg indinaviiri iga 8 tunni järel. HIV-1 infektsiooniga patsientidel (n = 6) oli indinaviiri ja efavirensi farmakokineetika üldiselt võrreldav nakkuseta vabatahtlikelt saadud andmetega.	Efavirensi manustamisel koos indinaviiri või indinaviiri/ritonaviiriga ei ole vaja annust kohandada. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Lopinaviir/ ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/ efavirens Lopinaviir/ ritonaviiri tabletid/ efavirens (400/100 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas) (500/125 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Lopinaviiri ekspositsiooni märkimisväärne vähenemine. Lopinaviiri kontsentratsioon: ↓ 30...40% Lopinaviiri kontsentratsioon: sarnane lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisega ilma efavirensita	Efavirensiga samaaegsel manustamisel tuleb kaaluda lopinaviiri/ritonaviiri pehmekapslite või suukaudse lahuse annuste suurendamist 33% võrra (4 kapsli/~6,5 ml kaks korda ööpäevas asemel 3 kapslit/5 ml kaks korda ööpäevas). Vajalik on ettevaatus, kuna sellises ulatuses annuste kohandamine ei pruugi osade patsientide jaoks olla piisav. Lopinaviiri/ritonaviiri tablettide annust tuleb suurendada 500/125 mg-ni kaks korda ööpäevas, kui neid manustatakse koos 600 mg efavirensiga üks

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
		kord ööpäevas. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Nelfinaviir/ efavirens (750 mg iga 8 tunni järel/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Nelfinaviir: AUC: ↑ 20% (↑ 8...↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10...↑ 33) Kombinatsioon oli üldiselt hästi talutav.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Ritonaviir/ efavirens (500 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Ritonaviir: Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33) Öhtune AUC ↔ Hommikune C _{max} : ↑ 24% (↑ 12...↑ 38) Öhtune C _{max} : ↔ Hommikune C _{min} : ↑ 42% (↑ 9...↑ 86) ^b Öhtune C _{min} : ↑ 24% (↑ 3...↑ 50) ^b Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10...↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4...↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7...↑ 46) ^b (CYP-vahendatud oksüdatiivse metabolismi inhibeerimine) Kui efavirensi manustati koos ritonaviiriga annuses 500 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas, ei olnud see kombinatsioon hästi talutav (tekkisid nt pearinglus, iiveldus, paresteesia ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine). Puuduvad piisavad andmed efavirensi talutavuse kohta, kui seda manustatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga (100 mg üks või kaks korda ööpäevas).	Efavirensi kasutamisel koos väikeses annuses ritonaviiriga tuleb arvestada võimalusega, et suureneb efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus võimaliku farmakodünaamilise koostoime tõttu.
Sakvinaaviir/ ritonaviir/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta. Vt ka ülevalpool lõiku ritonaviiri kohta. Efavirensi kasutamine koos sakvinaaviiri kui ainsa proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.
CCR5 antagonistid		
Maravirok/ efavirens (100 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38...↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37...↓ 62) Efavirensi kontsentratsiooni ei ole mõõdetud, toimet ei ole oodata.	Vaata maraviroki sisaldava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.
Integraasi ahela ülekande inhibiitorid		

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

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	(CYP3A indutseerimine efavirensi poolt)	
Simepreviir/ efavirens (150 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	<p>Simepreviir: AUC: ↓ 71% (↓ 67...↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46...↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88...↓ 92) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Toime puudumine (↔) vastab keskmise hinnangulise suhte vähenemisele ≤ 20% või keskmise hinnangulise suhte suurenemisele ≤ 25% (CYP3A4 ensüümi indutseerimine)</p>	Simepreviiri manustamisel koos efavirensiga vähenes oluliselt simepreviiri plasmakontsentratsioon, mille põhjustas CYP3A indutseerimine efavirensi poolt ja mistõttu võib kaduda simepreviiri ravitoime. Simepreviiri manustamine koos efavirensiga ei ole soovitatav.
Elbasviir/grasopreviir	<p>Elbasviir: AUC: ↓54% C_{max}: ↓45%</p> <p>Grasopreviir: AUC: ↓83% C_{max}: ↓87%</p>	Elbasviiri/grasopreviiri manustamine koos efavirensiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest see võib põhjustada viroloogilise ravivastuse puudumise elbasviirile/grasopreviirile. See toime on põhjustatud elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsiooni olulisest vähenemisest, mis on tingitud CYP3A4 või P-glükoproteiini tekkest (lisateavet vaadake elbasviiri/grasopreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest).
Sofosbuviiir/velpatasviir sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir	<p>Sofosbuviiir: C_{max} ↑38%</p> <p>Velpatasviir AUC ↓53% C_{max} ↓47% C_{min} ↓57%</p> <p>Eeldatav: ↓ Voksilapreviir</p>	<p>Sofosbuviiiri/velpatasviiri manustamisel koos efavirensi/ emtritsitabiini/ tenofoviirdisoproksiiliga on täheldatud velpatasviiri plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist, mis on tingitud efavirensi indutseeritud CYP3A tekkest, mis võib põhjustada velpatasviiri ravitoime kadumise. Kuigi seda ei ole uuritud, väheneb samamoodi ka voksilapreviiri plasmakontsentratsioon.</p> <p>Sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri manustamine koos efavirensiga ei ole soovitatav</p>

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
		(lisateavet vaadake sofosbuviiiri/velpatasviiri ja sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest).
Glekapreviir/pibrentasviir	↓ Glekapreviir ↓ Pibrentasviir	Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamine koos efavirensiga võib oluliselt vähendada glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsiooni, mistõttu ravivastus nõrgeneb. Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamine koos efavirensiga ei ole soovitatav. Rohkem teavet on glekapreviiri/pibrentasviiri ravimiteabes.
Antibiootikumid		
Asitromütsiin/ efavirens (600 mg üksikannus/ 400 mg üks kord ööpäevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Klaritromütsiin/ efavirens (500 mg iga 12 tunni järel/ 400 mg üks kord ööpäevas)	Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15...↓ 35) Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit: AUC: ↑ 34% (↑ 18...↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32...↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3...↑ 19) (CYP3A4 indutseerimine) Lõve tekkis 46% nakkuseta vabatahtlikest, kes said efavirensi ja klaritromütsiini.	Klaritromütsiini nende plasmakontsentratsiooni muutuste kliiniline tähtsus on teadmata. Kaaluda võib alternatiivse ravimi (nt asitromütsiin) kasutamist. Efavirensi annust ei ole vaja muuta.
Muud makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin)/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.
Mükobakterivastased ravimid		
Rifabutiin/ efavirens (300 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Rifabutiin: AUC: ↓ 38% (↓ 28...↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31...↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24...↑ 1) (CYP3A4 indutseerimine)	Koos efavirensiga manustamisel peab rifabutiini ööpäevast annust suurendama 50%. Rifabutiini annuse kahekordistamist tuleb kaaluda raviskeemide puhul, kus rifabutiini manustatakse 2 või 3 korda nädalas kombinatsioonis efavirensiga. Annuse sellise kohandamise kliinilist mõju ei ole

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
		piisavalt hinnatud. Annuse kohandamisel tuleb arvesse võtta individuaalset taluvust ja virooloogilist ravivastust (vt lõik 5.2)
Rifampitsiin/ efavirens (600 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15...↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11...↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) (CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)	Koos rifampitsiiniga manustamisel 50 kg või rohkem kaaluvatele patsientidele võib efavirensi ööpäevase annuse suurendamine 800 mg-ni anda samasuguse ekspositsiooni nagu 600 mg ööpäevane annus, kui see manustatakse ilma rifampitsiinita. Annuse sellise suurendamise kliinilist mõju ei ole piisavalt hinnatud. Annuse korrigeerimisel tuleb arvesse võtta individuaalset talutavust ja virooloogilist ravivastust (vt lõik 5.2). Rifampitsiini annust (sh 600 mg) ei ole vaja muuta.
Seenevastased ravimid		
Itrakonasool/ efavirens (200 mg iga 12 tunni järel/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Itrakonasool: AUC: ↓ 39% (↓ 21...↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20...↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27...↓ 58) (itrakonasooli kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine) Hüdroksüitrakonasool: AUC: ↓ 37% (↓ 14...↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12...↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18...↓ 60) Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised muutused puuduvad.	Kuna itrakonasooli annustamissoovitusi ei saa anda, tuleb kaaluda alternatiivse seenevastase ravimi kasutamist.
Posakonasool/ efavirens --/400 mg üks kord ööpäevas	Posakonasool: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indutseerimine)	Posakonasooli ja efavirensi samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riski.
Vorikonasool/ efavirens (200 mg kaks korda ööpäevas/ 400 mg üks kord ööpäevas)	Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirens: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38%	Kui efavirensi manustatakse koos vorikonasooliga, peab vorikonasooli säilitusannust suurendama 400 mg-ni kaks korda ööpäevas ja efavirensi annust vähendama 50%, st 300 mg-ni üks

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Vorikonasool/ efavirens (400 mg kaks korda ööpäevas/ 300 mg üks kord ööpäevas)	Vorikonasool: AUC: ↓ 7% (↓ 23...↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1...↑ 53) * Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6...↑ 29) ** C _{max} : ↔** *võrreldes ainult 200 mg manustamisega kaks korda ööpäevas ** võrreldes ainult 600 mg manustamisega üks kord ööpäevas (oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)	kord ööpäevas. Kui ravi vorikonasooliga lõpetatakse, tuleb uuesti kasutusele võtta efavirensi esialgne annus.
Flukonasool/ efavirens (200 mg üks kord ööpäevas/ 400 mg üks kord ööpäevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Ketokonasool ja teised imidasooli tüüpi seenevastased ravimid	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.
Malaariavastased ained		
Artemeeter/ lumefantriin/ efavirens (20/120 mg tablett, 3 päeva jooksul 6 annust, iga annusega 4 tabletti/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Artemeeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihüdroartemisiniin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Kuna artemeetri, dihydroartemisiniini või lumefantriini vähenenud kontsentratsioon võib põhjustada malaariavastase toime vähenemist, on soovitatav ettevaatus efavirensi koosmanustamisel artemeetri/lumefantriini tablettidega.
Atovakvoon ja proguanilvesinikkloriid/ efavirens (250/100 mg üksikannus/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Atovakvoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62...↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20...↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7...↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakvooni/proguanili samaaegset manustamist efavirensiga tuleb vältida.
MAO HAPPESUST VÄHENDAVALD AINED		
Alumiiniumhüdroksiidi-magneesiumhüdroksiidi-simetikooni sisaldav antatsiid/ efavirens (30 ml ühekordne annus/ 400 mg ühekordne annus) Famotidiin/ efavirens (40 mg ühekordne annus/ 400 mg ühekordne annus)	Ei alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi sisaldavad antatsiidid ega famotidiin ei muutnud efavirensi imendumist.	Efavirensi manustamine koos ravimitega, mis muudavad mao pH taset, ei tohiks mõjutada efavirensi imendumist.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
ÄREVUSEVASTASED AINED		
Lorasepaam/ efavirens (2 mg üksikannus/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Lorasepaam: AUC: ↑ 7% (↑ 1...↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2...↑ 32) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
ANTIKOAGULANDID		
Varfariin/ efavirens Atsenokumarool/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensi toimel võib suurenedagi või väheneda varfariini või atsenokumarooli plasmakontsentratsioon ja toime.	Vajalikuks võib osutada varfariini või atsenokumarooli annuse kohandamine.
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin/ efavirens (400 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Karbamasepiin: AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15...↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24...↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15...↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41...↓ 53) (karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine) Aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi püsikontsentratsiooni faasi AUC, C _{max} ja C _{min} ei muutunud. Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste koosmanustamist ei ole uuritud.	Ei saa anda soovitud annustamise kohta. Kaaluda tuleb alternatiivset antikonvulsantravi. Aeg-ajalt tuleb määrata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni.
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikonvulsandid, mis on CYP450 isoensüümide substraadid.	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensiga koosmanustamisel võib väheneda või suurendada fenütoiini, fenobarbitaali ja teiste antikonvulsantide (mis on CYP450 isoensüümide substraadid) plasmakontsentratsioon.	Kui efavirensi manustatakse koos antikonvulsandiga, mis on CYP450 isoensüümide substraat, tuleb perioodiliselt määrata antikonvulsandi sisaldust.
Valproehape/ efavirens (250 mg kaks korda ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Puudub kliiniliselt oluline toime efavirensi farmakokineetikale. Piiratud andmed näitavad, et puudub kliiniliselt oluline toime valproehappe farmakokineetikale.	Efavirensi annust ei ole vaja kohandada. Patsiente tuleb jälgida krambivastase toime suhtes.
Vigabatriin/ efavirens Gabapentiin/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest vigabatriin ja	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	gabapentiin erituvad ainult muutumatul kujul uriiniga ning ei ole tõenäoline, et nad konkureeriks efavirensiga samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniteede pärast.	
ANTIDEPRESSANDID		
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)		
Sertraliin/ efavirens (50 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Sertraliin: AUC: ↓ 39% (↓ 27...↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15...↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31...↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6...↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Sertraliini annuse suurendamisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest. Efavirensi annust ei ole vaja kohandada.
Paroksetiin/ efavirens (20 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
Fluoksetiin/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna fluoksetiinil on paroksetiiniga sarnane metaboolne profiil, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, on fluoksetiini puhul oodata sarnast koostoimete puudumist.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
NOREPINEFRIINI JA DOPAMIINI TAGASIHAARDE INHIBIITOR		
Bupropioon/ efavirens (150 mg (prolongeeritult vabastatav) üksikannus / 600 mg üks kord ööpäevas)	Bupropioon: AUC: ↓ 55% (↓ 48...↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21...↓ 47) Hüdroksübupropioon: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20...↑ 80) (CYP2B6 indutseerimine)	Bupropiooni annuse suurendamisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest, kuid bupropiooni soovitatavat maksimumannust ei tohi ületada. Efavirensi annust ei ole vaja kohandada.
ANTIHIISTAMIINIKUMID		
Tsetirisiin/ efavirens (10 mg üksikannus/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Tsetirisiin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18...↓ 30) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
KARDIOVASKULAARSED AINED		
Kaltsiumikanali blokaatorid		
Diltiaseem/ efavirens (240 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Diltiaseem: AUC: ↓ 69% (↓ 55...↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50...↓ 68)	Diltiaseemi annuse kohandamisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt diltiaseemi

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	C _{min} : ↓ 63% (↓ 44...↓ 75) Desatsetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 75% (↓ 59...↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57...↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44...↓ 75) N-monodesmetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7...↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5...↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6...↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1...↑ 26) (CYP3A4 indutseerimine) Efavirensi farmakokineetiliste näitajate tõusu ei peeta kliiniliselt oluliseks.	ravimi omaduste kokkuvõtte). Efavirensi annust ei ole vaja kohandada.
Verapamiil, felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kui efavirensi manustatakse koos kaltsiumikanali blokaatoriga, mis on CYP3A4 ensüümi substraat, võib väheneda kaltsiumikanali blokaatori plasmakontsentratsioon.	Kaltsiumikanali blokaatorite annuse kohandamisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt kaltsiumikanali blokaatori ravimi omaduste kokkuvõtte).
LIPIIDIDE SISALDUST VÄHENDAVALD RAVIMID		
HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid		
Atorvastatiin/ efavirens (10 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Atorvastatiin: AUC: ↓ 43% (↓ 34...↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1...↓ 26) 2-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 35% (↓ 13...↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0...↓ 23) 4-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 4% (↓ 0...↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9...↓ 51) Aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 34% (↓ 21...↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2...↓ 26)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada atorvastatiini annuse kohandamine (vt atorvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtte). Efavirensi annust ei ole vaja kohandada.
Pravastatiin/ efavirens (40 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Pravastatiin: AUC: ↓ 40% (↓ 26...↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59...↑ 12)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada pravastatiini annuse korrigeerimine (vt pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõtte). Efavirensi annust ei ole vaja muuta.
Simvastatiin/ efavirens (40 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Simvastatiin: AUC: ↓ 69% (↓ 62...↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63...↓ 79) Simvastatiinhape:	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada simvastatiini annuse kohandamine (vt simvastatiini

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	<p>AUC: ↓ 58% (↓ 39...↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32...↓ 58) Aktiivsed HMG CoA reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 60% (↓ 52...↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55...↓ 78) (CYP3A4 indutseerimine) Efavirensi manustamisel koos atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei muutunud efavirensi AUC või C_{max} väärtused.</p>	ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja kohandada.
Rosuvastatiin/ efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Rosuvastatiin eritub suures osas väljaheidetega muutumatul kujul, seetõttu koostoimet efavirensiga ei ole oodata.	Kummagi ravimi annust ei ole vaja kohandada.
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID		
<p>Suukaudsed: etüüülöstradiool + norgestimaat/ efavirens (0,035 mg + 0,25 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14...↓ 25) Norelgestromiin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 64% (↓ 62...↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39...↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79...↓ 85) Levonorgestreel (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 83% (↓ 79...↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77...↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80...↓ 90) (metabolismi indutseerimine) Efavirens: kliiniliselt olulised koostoimed puuduvad. Nende toimete kliiniline tähtsus on teadmata.</p>	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
<p>Süstitavad: depoomedroksüprogesteron atsetaat (DMPA)/ efavirens (150 mg IM ühekordne annus DMPA)</p>	<p>3-kuulises ravimite koostoimeuuringus ei leitud MPA farmakokineetiliste näitajate olulisi erinevusi efavirensi sisaldavat retroviirusevastast ravi saanud ja retroviirusevastast ravi mitte saanud isikutel. Sarnaseid tulemusi saadi ka teiste uurijate poolt, kuigi teises uuringus oli MPA plasmakontsentratsioon varieeruvam. Mõlemas uuringus püsis efavirensi ja DMPA-d saanud isikutel plasma</p>	Väheste olemasolevate andmete tõttu peab lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele kasutama usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	progesteroonisisaldus väike, mis on kooskõlas ovulatsiooni pärssimisega.	
Implanteeritavad: etonogestreel/ efavirens	Oodata võib etonogestreeli ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Turuletulekujärgselt on efavirensiga ravitud patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud etonogestreeliga kontratseptsiooni ebaõnnestumist.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele peab kasutama usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
IMMUNOSUPRESSANDID		
CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus)/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodata võib immunosupressandi ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Need immunosupressandid ei tohiks mõjutada efavirensi ekspositsiooni.	Vajalikuks võib osutada immunosupressandi annuse kohandamine. Efavirensravi alustamise või lõpetamise järgselt on soovitatav vähemalt 2 nädala jooksul hoolikalt jälgida immunosupressandi kontsentratsiooni (kuni on saavutatud püsikontsentratsioon).
OPIOIDID		
Metadoon/ efavirens (stabiilne säilitusannus, 35...100 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)	Metadoon: AUC: ↓ 52% (↓ 33...↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25...↓ 59) (CYP3A4 indutseerimine) Uuringus HIV-infektsiooniga patsientidel, kes olid veenisest narkootikumide tarvitajad, viis efavirensi ja metadooni koosmanustamine metadooni plasmakontsentratsiooni vähenemiseni ning tekkisid opiaadi ärajätunähtud. Viimaste leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%.	QTc-intervalli pikenemise riski tõttu tuleb samaaegset kasutamist koos efavirensiga vältida (vt lõik 4.3)..
Buprenorfiin/ naloksoon/ efavirens	Buprenorfiin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfiin: AUC: ↓ 71% Efavirens: kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Vaatamata buprenorfiini ekspositsiooni vähenemisele ei ilmnunud ühelgi patsiendil ärajätunähtusid. Koosmanustamisel ei pruugi olla vaja kohandada buprenorfiini või efavirensi annust.

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

^b 95% usaldusvahemikud.

Teised koostoimed: efavirens ei seonu kannabinoidretseptoritega. Mõnede skriiningtestidega on esinenud valepositiivseid kannabinoidtesti tulemusi efavirensi saavate nakkuseta ja HIV-nakkusega

isikute uriiniproovidest. Sellistel juhtudel on soovitatav kinnitav testimine spetsiifilisema meetodiga nagu gaasikromatograafia või massispektromeetria.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

Efavirensi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui patsiendi kliiniline seisund vajab sellist ravi. Rasestumisvõimelised naised peavad enne ravi alustamist efavirensiga tegema rasedustesti (vt lõik 5.3).

Saadud on seitse retrospektiivset teadet leidudest, mis on koosõlas neuraalorü defektidega (sh meningomüelotseele) ning need kõik on esinenud esimesel trimestril efavirensi sisaldavaid raviskeeme (välja arvatud efavirensi sisaldavad fikseeritud annusega kombinatsioonitabelid) saanud emade lastel.

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava fikseeritud annusega kombinatsioonitabeli kasutamisel on teatatud kahest lisajuhust (1 prospektiivne ja 1 retrospektiivne), mille puhul esinesid neuraalorü defektid. Põhjuslikku seost nende juhtude ja efavirensi kasutamise vahel ei ole kindlaks tehtud ning ühisnimetaja nende tekkeks on teadmata. Kuna neuraalorü defektid tekivad loote arengu esimese 4 nädala jooksul (mil neuraalorü sulgub), puudutab see võimalik oht naisi, kes kasutavad efavirensi raseduse esimesel trimestril.

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

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

Imetamine

On näidatud et efavirens eritub inimese rinnapiima.

Puudub piisav teave efavirensi toime kohta vastsünninutel/imikutel. Riski vastsünninule ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Efavirens Sandoz-ravi ajal. HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata mitte ühelgi juhul imikuid rinnaga toita, kuna esineb oht nakkuse edasikandumiseks.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Efavirensi sisaldava ravi pikaajalist ohutusprofiili hinnati kontrollitud kliinilises uuringus (006), kus patsiendid said efavirensi + zidovudiini + lamivudiini (n = 412, ravi kestuse mediaan 180 nädalat), efavirensi + indinaviiri (n = 415, ravi kestuse mediaan 102 nädalat) või indinaviiri + zidovudiini + lamivudiini (n = 401, ravi kestuse mediaan 76 nädalat). Pikaajalist efavirensi kasutamist selles kliinilises uuringus ei seostatud uute ohutusvalaste probleemidega.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Mõõdukad või raskemad kõrvaltoimed, mida on vähemalt võimalik seostada raviskeemiga (põhinedes uurija hinnangul), millest on teatatud efavirensi kliinilistes uuringutes soovitatud annuse kasutamisel kombinatsioonravis (n = 1008), on toodud allpool. Lisaks on kursiivis loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati turuletulekujärgselt seoses efavirensi sisaldavate retroviirusevastaste raviskeemide kasutamisega. Esinemissagedus on määratletud, lähtudes järgmisest kokkuleppest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	hüpertriglütserideemia*
Aeg-ajalt	hüperkolesteroleemia*
Psühhiaatrilised häired	
Sage	ebatavalised unenäod, ärevus, depressioon, unetus*
Aeg-ajalt	emotsionaalne labiilsus, agressiivsus, segasusseisund, eufooria, hallutsinatsioonid, mania, paranoia, <i>psühhos</i> †, enesetapukatse, enesetapumõtted*, katatonia*
Harv	<i>luulumõtted ‡, neuroos ‡, sooritatud enesetapp ‡*</i>
Närvisüsteemi häired	
Sage	<i>tserbellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired</i> †, tähelepanuhäired (3,6%), pearinglus (8,5%), peavalu (5,7%), unisus (2,0%)*
Aeg-ajalt	agiteeritus, amneesia, ataksia, koordinatsioonihäired, krambid, ebatavalised mõtted*, <i>treemor</i> †
Ei ole teada	entsefalopaatia
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	ähmane nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	<i>tinnitus</i> †, vertiigo
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	<i>nahaõhetus</i> ‡
Seedetrakti häired	
Sage	kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Aeg-ajalt	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*, alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*, gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine*
Aeg-ajalt	äge hepatiit
Harv	<i>maksapuudulikkus</i> ‡*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve (11,6%)*
Sage	sügelus
Aeg-ajalt	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom*
Harv	<i>fotoallergiline dermatiit</i> ‡
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	väsimus

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teave turuletulekujärgse kontrolli käigus

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

‡ Need kõrvaltoimed tehti kindlaks turuletulekujärgse kontrolli käigus, kuid neid ei kirjeldatud 16 kliinilises uuringus efavirensiga ravitud patsientidel kui ravimiga seotud kõrvaltoimeid.

Esinemissageduse kategooria „harv“, põhinedes 95% usaldusvahemiku hinnangulisel ülempiiril 0 kõrvaltoimet nendes kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud patsientide arvu kohta (n = 3969).

Lööve

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

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

Kogemus efavirensiga nendel patsientidel, kes on varem katkestanud ravi NNRTI-de klassi kuuluvate retroviirusevastaste preparaatidega, on piiratud. Korduva lööbe kirjeldatud esinemissagedus pärast

üleminekut nevirapiinilt efavirensravile, mis peamiselt põhineb publitseeritud kirjandusest saadud retrospektiivse kohordi andmetel, jääb vahemikku 13...18%, mis on võrreldav kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud patsientidel täheldatud esinemissagedusega. (Vt lõik 4.4).

Psühhiaatrilised sümptomid

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

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

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

Närvisüsteemi sümptomid

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

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

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

Turustamisjärgselt on teatatud suurte efavirensi annuste tarvitamisega seotud ataksiast ja entsefalopaatiast, mis tekivad kuid kuni aastaid pärast ravi alustamist efavirensiga (vt lõik 4.4).

Maksapuudulikkus

Üksikuid turuletulekujärgseid teateid maksapuudulikkusest, kaasa arvatud juhul ilma eelneva maksahaiguse või muude teadaolevate riskifaktoriteta patsientidel, iseloomustas fulminantne kulgu, mis mõningatel juhtudel viis siirdamise või surmani.

Immuunsuse reaktivatsiooni sündroom

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

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad

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

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

Metaboolsed näitajad

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

Lapsed

Üldiselt olid lastel avaldunud kõrvaltoimed täiskasvanute omadega sarnased. Võrreldes täiskasvanutega on lastel sagedamini teavitatud lööbe tekkimisest (57 lapsega läbi viidud ja 48 nädalat kestnud efavirensi kliinilises uuringus teatati lööbest 46% lastel) ning sageli oli see täiskasvanute lööbest raskem (raskest lööbest teatati 5,3% lastel). Lastel võib kaaluda enne ravi alustamist efavirensiga profülaktilist ravi sobivate antihistamiinikumidega. Kuigi väikeste laste puhul on närvisüsteemi häireid keeruline tuvastada, näib, et lastel esineb neid harvem ja need on üldiselt kerged. 57 lapsega läbi viidud uuringus tekkisid 3,5% neist mõõdukad närvisüsteemi sümptomid, valdavalt uimasus. Ühelgi lapsel ei esinenud raskeid sümptomeid ning ükski laps ei pidanud ravi närvisüsteemi sümptomite tõttu lõpetama.

Muud patsientide erirühmad

Maksaensüümid B- või C-hepatiidi kaasinfektsiooniga patsientidel

Kliinilise uuringu 006 pikaajaliste andmete põhjal olid 137 patsienti, kelle ravi sisaldas efavirensi (keskmise ravi kestus 68 nädalat) ja 84 kontrollrühma patsienti (keskmise ravi kestus 56 nädalat) seroposiitvused sõeluuringus B-hepatiidile (pinnaantigeen positiivne) ja/või C-hepatiidile (C-hepatiidi antikeha positiivne). Uuringus 006 osalenud kaasinfektsiooniga patsientide hulgast esines ASAT aktiivsuse suurenemist rohkem kui 5 korda normi ülempiirist 13%-l efavirensiga ravitud patsientidest ja 7%-l kontrollrühma patsientidest ning ALAT aktiivsuse suurenemist rohkem kui 5 korda normi ülempiirist vastavalt 20%-l ja 7%-l. Kaasinfektsiooniga patsientidest katkestasid maksahäirete tõttu uuringu 3% efavirensiga ravitud ja 2% kontrollrühma patsientidest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Südame elektrofüsioloogia

Efavirensi mõju QTc-intervallile hinnati 58 tervel CYP2B6 rikastatud polümorfismiga vabatahtlikul avatud, positiivse ja platseebokontrolliga, fikseeritud ühe järgnevusega 3-perioodilises, 3 ravitsükliga ristavas QT uuringus. Pärast 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul oli efavirensi keskmine C_{\max} CYP2B6*6/*6 genotüübiga uuritavatel 2,25 korda suurem kui C_{\max} CYP2B6*1/*1 genotüübiga uuritavatel. Täheledata positiivset seost efavirensi kontsentratsiooni ja QTc-intervalli pikendamise vahel. Kontsentratsiooni ja QTc-intervalli seose põhjal oli CYP2B6*6/*6 genotüübiga uuritavatel pärast 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul QTc-intervalli keskmine pikenedamine 8,7 ms ja selle 90% usaldusvahemiku ülempiir 11,3 ms (vt lõik 4.5).

Viirusevastane toime

In vitro metsikut tüüpi või zidovudiinresistentsete laboratoorsete ja kliiniliste kultuuride inhibeerimiseks 90...95% ulatuses on vajalik efavirensi vaba kontsentratsioon vahemikus 0,46...6,8 nM lümfoblastoidrakkude liinides, perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja makrofaagides/monotsüütides.

Resistentsus

Rakukultuurides oli efavirensi toime viiruste mutatsioonidele aminohapete asendustega positsioonides 48, 108, 179, 181 või 236 PT-s või aminohapete asendustega proteaasis sarnane metsikut tüüpi viirustüvede vastu leituga. Asendused, mis viisid kõige tugevamale efavirensi resistentsuse tekkele, olid need, mis rakukultuurides vastasid leutsiin-isoleutsiin vahetusele asetsuses 100 (L100I, 17...22-kordne resistentsus) ja lüsiin-asparagiini vahetusele asetsuses 103 (K103N, 18...33-kordne resistentsus). Rohkem kui 100-kordset tundlikkuse vähenemist leiti HIV tüüpides, kus PT-s lisaks teistele aminohapete asendustele ekspresseerus K103N.

PT asendustest kõige sagedamini leiti K103N patsientide viiruse isolaatides, kellele manustati efavirensi kombinatsioonis indinaviiriga või zidovudiini + lamivudiiniga ja kellel tekkis kliiniliste uuringute käigus tagasilöögifenomenina märkimisväärne viiruse hulga suurenemine. 90% patsientidest, kellel efavirensravi viroloogiliselt ebaõnnestus, leiti nimetatud mutatsioon. Harvem leiti PT asendusi positsioonides 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 või 225 ja sageli ainult kombinatsioonis K103N-ga. Efavirensiresistentsusega seotud aminohapete asendus PT-s ei sõltunud teistest samaaegselt kasutatavatest viirusevastastest ravimitest.

Ristresistentsus

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

Hinnati nende patsientide, kellel kliinilistes uuringutes jäi ravi toimeta (viiruste hulk suurenes), perifeerse vere mononukleaarsetest rakkudest isoleeritud viiruse isolaatide tundlikkust NNRTI-tele. Kolmteist viirusekultuuri, mis olid resistentsed efavirensile, olid resistentsed ka nevirapiinile ja delavirdiinile. Viiel nendest NNRTI-le resistentsetest kultuuridest leiti K103N või valiin-isoleutsiin asendused PT-i positsioonis 108 (V108I). Rakukultuurides säilis kolmel efavirensravile mitteallunud isolaadil tundlikkus efavirensile, samuti olid nad tundlikud nevirapiinile ja delavirdiinile.

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

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

Tabel 2. Kliinilise uuringu 006 tulemused

		Ravile alluvus (NC = F ^a) Plasma HIV-RNA		Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest rakku/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 koopiat/ml (95% C.I. ^b)	< 50 koopiat/ml (95% C.I. ^b)	
Ravirežiim ^d	n	48 nädalat	48 nädalat	48 nädalat
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)

EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

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

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

^c S.E.M., keskmise standardhälve

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

Kliinilise uuringu 006 (kliinilises uuringus raviti 160 patsienti kombinatsiooniga EFV + IDV, 196 patsienti kombinatsiooniga EFV + ZDV + 3TC ja 127 patsienti kombinatsiooniga IDV + ZDV + 3TC) pikaajalised tulemused 168. nädalal vihjavad kestvale ravile allumisele tingimustes, kus osadel patsientidel HIV-RNA näit oli < 400 koopiat/ml, HIV-RNA näit oli < 50 koopiat/ml ja CD4-rakkude hulga algväärtuse keskmise muutuse tingimustes.

Tulemused ravi tõhususe kohta kliinilistes uuringutes ACTG 364 ja 020 on esitatud tabelis 3. Uuringus ACTG 364 uuriti 196 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud NRTI-dega ja kes ei olnud saanud PI-d ega NNRTI-d. Uuringus 020 uuriti 327 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud NRTI-dega ja kes ei olnud saanud PI-d ega NNRTI-d. Enne uuringusse kaasamist võisid arstid muuta patsientide NRTI raviskeemi. Ravile alluvus oli parem neil patsientidel, kes viidi üle ravile teise NRTI-ga.

Tabel 3. Kliiniliste uuringute ACTG 364 ja 020 tulemused

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

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

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

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

^d S.E.M., keskmise standardhälve

---, ei ole uuritud.

Lapsed

ACTG 382 on käimasolev kontrollravimita uuring 57 lapsel (vanuses 3...16 eluaastat), kellel on kogemus nukleosiidanaloogide pöördraskriptaasi inhibiitorite (NRTI) tarvitamisega, mis iseloomustab efavirensi ja nelfinaviiri (20...30 mg/kg kolm korda ööpäevas) ning ühe või enama NRTI kombinatsioonravi farmakokineetikat, viirusevastast toimet ja ohutust. Efavirensi algannus oli samaväärne 600 mg annusega (kohandatud kehakaalu järgi).

NC = F analüüsi põhjal, mis võrdles selliste patsientide osakaalu, kelle plasma HIV-RNA oli alla 400 koopiat/ml (95%, CI 47, 72), selliste patsientide osakaaluga, kelle plasma HIV-RNA oli alla 50 koopiat/ml, oli ravivastuse määr 48. nädalal 60% (95%, CI 47, 72) ja 53% (CI 40, 66). CD4-

rakkude keskmine arv suurenes $63 \pm 34,5$ raku/mm³ võrreldes algväärtusega. Ravivastuse kestus oli samaväärne täiskasvanud patsientide omaga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

HIV-infektsiooniga patsientidel olid püsikontsentratsiooni tingimustes keskmised C_{max}, C_{min} ja AUC 200 mg, 400 mg ja 600 mg ööpäevaste annuse juures lineaarsed. 35 patsiendil, kes said 600 mg efavirensi üks kord ööpäevas, oli püsikontsentratsiooni korral C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [keskmine ± SD (% CV)], C_{min} $5,6 \pm 3,2$ µM (57%) ja AUC 184 ± 73 µM·h (40%).

Toidu toime

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

Jaotumine

Efavirens seondub suures ulatuses plasmavalkudega (ligikaudu 99,5...99,75%), peamiselt albumiiniga. HIV-1 infektsiooniga patsientidel (n = 9), kes said efavirensi 200...600 mg üks kord ööpäevas vähemalt ühe kuu jooksul, oli ravimi kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 0,26...1,19% (keskmiselt 0,69%) vastavast plasmakontsentratsioonist. See on proportsionaalselt ligikaudu 3 korda suurem efavirensi vabast (valkudega mitteseotud) fraktsioonist plasmas.

Biotransformatsioon

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

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

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

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

Eritumine

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

Maksakahjustus

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

Sugu, rass, eakad

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

Lapsed

49 lapsel, kes said efavirensi 600 mg annusega samaväärset annust (annus kohandati kehakaalu järgi), oli C_{max} -i tasakaalukontsentratsioon 14,1 μM , C_{min} -i tasakaalukontsentratsioon 5,6 μM ja AUC oli 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Efavirensi farmakokineetika oli lastel samaväärne täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Kartsinogeensuse uuringute põhjal esines emastel hiirtel maksa ja kopsu tuumorite esinemissageduse suurenemine, samas mitte isastel hiirtel. Kasvajate tekkemehhanism ning võimalik tähendus inimestele ei ole teada.

Kartsinogeensuse uuringute tulemused isastel hiirtel, isastel ja emastel rottidel olid negatiivsed. Kuigi kartsinogeensus inimestel on teadmata, võib toodud andmete põhjal väita, et efavirensi kliiniline kasu kaalub üle võimaliku kartsinogeensuse riski inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos

Mikrokristalliline tselluloos

Natriumlauriüülsulfaat
Hüdroksüpropüütselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos (E 464)
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E 104)
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool
Raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

HDPE pudel: peale esmast avamist 2 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, mis on suletud tihendiga ja sisaldavad silikageeli pakikest.

Valge kattega/PVC/Aclar/alumiinium blistrid.

Pakendi suurused

Pudelid: 30, 90 (3x30) või 120 (4x30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Blistrid: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

821213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.09.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2022