

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Aurobindo 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Keltainen, soikion muotoinen, viistereunainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohokuviona L-kirjain ja toisella puolella 11. Koko on 20,1 mm X 9,6 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Efavirensi on tarkoitettu HIV-1-infektiosta kärsivien aikuisten, nuorten ja yli 3 kuukauden ikäisten ja yli 3,5 kg:n painoisten lasten antiviraaliseen yhdistelmähoitoon.

Efavirensiä ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, eli potilailla, joiden CD4-määrät ovat  $< 50$  solua/mm<sup>3</sup>, tai proteaasin estäjän (PI) sisältävien hoitojen epäonnistuttua. Vaikka efavirensin ristivastustuskyvystä proteaasin estäjien kanssa ei ole mainintoja, tällä hetkellä ei ole riittävästi näyttöä proteaasin estäjään perustuvan yhdistelmähoiton tehosta efavirensiä sisältävän hoidon epäonnistuttua.

Katso yhteenveto kliinisistä ja farmakodynaamisista tiedoista kohdasta 5.1.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa hoito.

##### Annostus

Efavirensiä pitää antaa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa (katso kohta 4.5).

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

##### *Aikuiset ja yli 40 kg painavat nuoret:*

Suosittelava efavirensiannos yhdessä nukleosidikäänteiskopioijan estäjien kanssa (NRTI) ja proteaasin estäjien kanssa tai ilman niitä (katso kohta 4.5) on 600 mg suun kautta annettuna kerran päivässä.

Efavirenz Aurobindo kalvopäällysteiset tabletit eivät sovi alle 40 kg painaville lapsille. Näille potilaille on saatavilla efavirensikapseleita.

#### *Annoksen muuttaminen*

Jos efavirensiä annetaan yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannosta on kasvatettava 400 mg:aan kerran 12 tunnissa ja efavirensiannosta pienennettävä 50 %, ts. 300 mg:aan kerran päivässä. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, pitää palauttaa alkuperäinen efavirensiannos (katso kohta 4.5).

Jos efavirensiä annetaan yhdessä rifampisiin kanssa vähintään 50 kg painaville potilaille, voidaan harkita efavirensiannoksen nostamista 800 mg:aan päivässä (katso kohta 4.5).

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Efavirensin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Kuitenkin vain 1 % efavirensiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsassa, joten munuaisten vajaatoiminnan vaikutus efavirensin eliminointiin pitäisi olla minimaalinen (katso kohta 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Potilaita, jotka kärsivät lievistä maksan vajaatoiminnasta, voidaan hoitaa normaalisti suositeltavalla efavirensiannoksella. Potilaita pitäisi seurata tarkasti annoksiin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti keskushermosto-oireiden, varalta (katso kohdat 4.3 ja 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, jotka kärsivät vakavasta maksan vajaatoiminnasta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).

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

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö efavirensin pienentyneiden plasmapitoisuuksien ja pienentyneiden kliinisten vaikutusten riskin vuoksi (katso kohta 4.5).

Potilaat, joilla on:

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

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

Näitä lääkkeitä ovat:

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Efavirensiä ei pidä käyttää yksinomaistenä lääkkeenä HIV:n hoitoon eikä yksittäisenä täydennyksenä epäonnistuvaan hoitoon. Vastustuskykyinen viruskanta syntyy nopeasti, kun efavirensiä käytetään yksittäislääkkeenä. Valittaessa uutta (yhtä tai useampaa) antiretroviraalista lääkettä käytettäväksi yhdessä efavirensin kanssa huomioon pitäisi ottaa ristivastustuskyvyn mahdollisuus (katso kohta 5.1).

Efavirensin antamista yhdessä efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksilifumaraattia sisältävän kiinteän yhdisteen tabletin kanssa ei suositella, ellei se ole tarpeen annosta säädettäessä (esim. rifampisiinin kanssa).

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

Kun lääkevalmisteita määrätään otettavaksi samanaikaisesti efavirensin kanssa, lääkäreiden pitäisi tarkistaa ohjeet vastaavasta valmisteyhteenvedosta.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Jos jonkin yhdistelmähoitoon sisältyvän antiretroviraalisen lääkevalmisteen ottaminen keskeytetään epäillyn intoleranssin vuoksi, on vakavasti harkittava kaikkien antiretroviraalisten lääkevalmisteiden ottamisen lopettamista. Antiretroviraalisten lääkevalmisteiden ottaminen pitäisi aloittaa uudelleen yhtäaikaisesti, kun intoleranssioireet ovat loppuneet. Väliaikainen yksittäishoito ja antiretroviraalisten lääkevalmisteiden ottamisen peräkkäinen uudelleen aloittaminen ei ole suositeltavaa, koska vastustuskykyisen viruksen valikoitumisen mahdollisuus silloin kasvaa.

##### Ihottuma

Kliinisissä tutkimuksissa on efavirensin kanssa havaittu lievistä kohtalaiseen vaihtelevaa ihottumaa, joka yleensä lakkaa hoidon jatkuessa. Sopivat antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit voivat parantaa sietokykyä ja nopeuttaa ihottuman lakkaamista. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista. Monimuotoista punavihoittumaa tai Stevens–Johnsonin oireyhtymää esiintyi noin 0,1 %:lla.

Efavirensihoito tulee lopettaa potilailla, joille kehittyy vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulanmuodostusta, ihon kesimistä, limakalvo-oireita tai kuumetta. Jos efavirensihoito lopetetaan, tulee harkita myös muiden antiretroviraalisten lääkkeiden ottamisen keskeyttämistä, jotta vältetään vastustuskykyisen viruskannan kehittyminen (katso kohta 4.8). Kokemukset efavirensista potilailla, jotka ovat lopettaneet muiden NNRTI-luokan antiretroviraalisten lääkkeiden ottamisen, ovat rajallisia (katso kohta 4.8). Efavirensiä ei suositella potilaille, joilla on ollut hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens–Johnsonin oireyhtymä) ottaessaan toista NNRTI-läkettä.

##### Psykkiset oireet

Efavirentsilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu psyykkisiä haittavaikutuksista. Potilailla, joilla on ollut aiemmin mielenterveyshäiriöitä, näyttää olevan suurempi riski saada näitä vaikeita psyykkisiä haittavaikutuksia. Erityisesti vaikea masennus oli yleisempi masennuksesta aikaisemmin kärsineillä. Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on myös raportoitu vakavaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloisuushäiriöitä, psykoosityypistä käyttäytymistä ja katatoniaa. Potilalle pitää kertoa, että jos he kärsivät oireista kuten vaikea masennus, psykoosi tai itsemurha-ajatukset, heidän pitäisi välittömästi kertoa lääkärille, jotta voidaan arvioida mahdollisuus, että oireet liittyvät efavirentsiin, ja, mikäli näin on, arvioida, painavatko hoidon jatkamisen riskit hyötyjä enemmän (katso kohta 4.8).

#### Keskushermosto-oireet

Muun muassa seuraavat oireet ovat kliinisissä tutkimuksissa yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat efavirentsiä 600 mg päivässä (katso kohta 4.8): huimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaalit unet. Keskushermosto-oireet alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja yleensä lakkaavat ensimmäisen 2–4 viikon aikana. Potilaille pitää kertoa, että, jos näitä yleisiä oireita ilmenee, ne todennäköisesti helpottuvat hoidon jatkuessa eivätkä ennusta vähemmän yleisten psyykkisten oireiden myöhempää alkamista.

#### Kouristukset

Efavirentsiä saavilla aikuisilla ja pediatriassa potilailla on todettu kouristuksia. Yleensä kyseisillä potilailla tiedetään olleenkouristustaipumusta aikaisemminkin. Sellaisten potilaiden kohdalla, jotka saavat samanaikaisesti ensisijaisesti maksassa hajoavia epilepsialääkkeitä, kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali, voidaan tarvita plasmatasojen säännöllistä tarkistamista. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa karbamatsepiinin plasmapitoisuudet pienenevät, kun sitä annettiin yhdessä efavirentsin kanssa (katso kohta 4.5). Varovaisuus on tarpeen kaikkien sellaisten potilaiden kanssa, joilla on aikaisemmin todettu kouristuksia.

#### Maksaoireet

Joissakin myyntiluvan hyväksymisen jälkeisissä raporteissa maksan heikentynyttä toimintaa ilmenee potilailla, joilla ei ole ollut ennen hoitoa maksatautiä tai muita tunnistettavia riskitekijöitä (katso kohta 4.8). Maksan entsyymien seuranta pitäisi harkita potilaille, joilla ei ole ollut maksan toimintahäiriöitä tai muita riskitekijöitä ennen hoitoa.

#### 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 kärkien takykardian riski tai kun valmistetta käytetään potilaille, joilla kääntyvien kärkien takykardian riski on suurentunut.

#### Ruoan vaikutus

Efavirentsin ottaminen ruoan kanssa voi lisätä efavirentsille altistumista (katso kohta 5.2) ja johtaa haittavaikutusten tiheämpään esiintymiseen (katso kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa efavirentsiä tyhjään vatsaan, mieluiten nukkumaan mennessä.

#### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektioituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jiroveci* (aikaisempi nimi *Pneumocystis carinii*) -sienen aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunihäiriöitä (kuten Gravesin tauti) on myös ilmoitettu esiintyvän immuunireaktivaation yhteydessä. Oireiden alkaminen vaihtelee kuitenkin enemmän, ja näitä oireita voi ilmetä monta kuukautta hoidon alkamisen 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 klinisen käytännön mukaisesti.

### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) 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 vasta-aiheinen potilaille, jotka kärsivät vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (katso kohdat 4.3 ja 5.2) eikä sitä suositella potilaille, jotka kärsivät maksan kohtalaisesta vajaatoiminnasta, koska ei ole riittävästi tietoa siitä, onko annoksen tarkistaminen välttämätöntä. Johtuen efavirensin voimakkaasta sytokromi P450 -välitteisestä aineenvaihdunnasta ja koska kroonisesta maksasairaudesta kärsivistä potilaista on rajallisesti kliinisiä kokemuksia, efavirensiä on annettava varovaisesti potilaille, jotka kärsivät lievästä maksan vajaatoiminnasta. Potilaita pitäisi seurata tarkasti annoksiin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti keskushermosto-oireiden, varalta. Maksasairauden kehitystä pitäisi arvioida säännöllisesti suoritetuilla laboratoriotesteillä (katso kohta 4.2).

Efavirensin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu tapauksissa, joissa potilaalla on jokin merkittävä maksan perussairaus. Vaikeiden ja mahdollisesti hengenvaarallisten maksareaktioiden vaara on suurentunut, jos antiretroviraalista yhdistelmähoidoa saavalla potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti. Maksan toimintahäiriöitä esiintyy antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana keskimääräistä useammin niillä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen maksatulehdus, ja heidän tilaansa on seurattava normaalin käytännön mukaisesti. Jos on todisteita maksasairauden pahenemisesta tai seerumin transaminaasit ovat pysyvästi 5 kertaa normaalin vaihteluvälin ylärajaa suurempia, efavirensihoidon jatkamisen hyötyjä on arvioitava merkittävän maksatoksisuuden potentiaalisia riskejä vasten. Sellaisilla potilailla hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava (katso kohta 4.8).

Potilailla, joita hoidetaan muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla, maksan entsyymien seuranta on myös suositeltavaa. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä B- tai C-hepatiitin hoitoon, tutustu myös asianomaisten valmisteiden valmistetietoihin.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Efavirensin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa potevilla potilailla. Kuitenkin vain 1 % efavirensiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsassa, joten munuaisten vajaatoiminnan vaikutus efavirensin eliminointiin pitäisi olla minimaalinen (katso kohta 4.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa potevista potilaista ei ole kokemusta, ja tarkkaa turvallisuusseurantaa suositellaan tämän väestöryhmän osalle.

#### *Iäkkäät potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen iäkkäitten potilaiden määrä ei riitä sen arviointiin, reagoivatko he eri tavalla kuin nuoremmat potilaat.

#### *Pediatriset potilaat*

Efavirensiä ei ole arvioitu alle 3 kuukauden ikäisillä tai alle 3,5 kg painavilla lapsilla. Siksi efavirensiä ei pitäisi antaa alle 3 kuukauden ikäisille lapsille. Efavirenz Aurobindo kalvopäällysteiset tabletit eivät sovi alle 40 kg painaville lapsille.

Ihottumaa ilmoitettiin 59:llä efavirensilla hoidetusta 182 lapsesta (32 %). Ihottuma oli vaikea kuudella potilaalla. Estolääkitystä sopivilla antihistamiineilla ennen lasten efavirensihoitoa voidaan harkita.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä häiriöistä: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi ottaa tätä lääkettä.

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

Efavirensi on CYP3A4:n, CYP2B6:n ja UGT1A1:n induktori *in vivo*. Näiden entsyymien substraatteja olevien yhdisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat laskea, kun näitä yhdisteitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa. Efavirensi on myös CYP3A4-entsyymin estäjä *in vitro*. Teoriassa efavirensi saattaa siis aluksi suurentaa CYP3A4:n substraattien aikaansaamaa altistusta, ja varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea 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).

Efavirensille altistuminen voi lisääntyä kun sitä käytetään CYP3A4:n tai CYP2B6:n aktiivisuutta inhiboivien lääkeaineiden (esimerkiksi ritonaviiri) tai ruokien (esimerkiksi greippimehu) kanssa. Yhdisteet tai rohdosvalmisteet (esimerkiksi neidonhiuspuu [*Ginkgo biloba*] -uutteet ja mäkikuisma), jotka ovat näiden entsyymien induktoreita, voivat aiheuttaa efavirensin plasmapitoisuuden pienentymisen. Mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neidonhiuspuu-uutteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).

##### QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Efavirensia ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavanlaisten lääkkeiden kanssa (ne voivat pidentää QTc-aikaa ja aiheuttaa käänntyvien 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.

##### Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

Efavirensiä ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatsolaamin, pimotsidin, bepridiilin tai ergotalkaloidien (esimerkiksi ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) kanssa, sillä niiden aineenvaihdunnan estyminen voi johtaa vaikeisiin, hengenvaarallisiin oireisiin (katso kohta 4.3).

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

Efavirensin ja mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Samanaikainen mäkikuisman käyttö voi pienentää efavirensin plasmatasoja, koska mäkikuisma on lääkkeen aineenvaihduntaa kiihdyttävien entsyymien ja/tai kuljetusproteiinien induktori. Jos potilas jo ottaa mäkikuismaa, pitää lopettaa mäkikuisman käyttö, tarkistaa virustasot ja, mikäli mahdollista, myös efavirensitasot. Efavirensitasot voivat pienentyä lopetettaessa mäkikuisman ottaminen, ja efavirensitasoa voidaan joutua tarkistamaan. Mäkikuisman induktorivaikutus voi säilyä vähintään 2 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohta 4.3).

##### Muut yhteisvaikutukset

Efavirensin ja proteaasineestäjien, muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kuin proteaasineestäjien ja muiden lääkevalmisteiden kuin antiretroviraalisten valmisteiden yhteisvaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 1 (lisääntymisen merkinä on ”↑”, vähenemisen merkinä on ”↓”, ennallaan pysymisen merkinä on ”↔”), ja kerran 8 tunnissa tai kerran 12 tunnissa osoitetaan merkkijonoilla

”q8h” ja ”q12h”). 90 %:n tai 95 %:n luottamusvälit näytetään suluissa, mikäli ne ovat saatavilla. Tutkimukset on tehty terveillä koehenkilöillä, jollei toisin mainita.

**Taulukko 1: Efavirentsin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset aikuisilla**

Lääkevalmiste hoitoalueen mukaan (annos)	Vaikutukset lääketasoihin Keskimääräinen prosentuaalinen muutos, AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> luottamusvälien kanssa, mikäli saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Suosituksset samanaikaisesta antamisesta efavirentsin kanssa
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>HIV -viruslääkkeet</b>		
<b>Proteaasinestäjät (PI)</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi(400 mg kerran päivässä/100 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔* (↓9 - ↑10) C <sub>max</sub> : ↑17 %* (↑8 - ↑27) C <sub>min</sub> : ↓42 %* (↓31 - ↓51)	Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista ottamista ei suositella. Jos atatsanaviirin ja NNRTI-lääkkeen samanaikainen ottaminen on tarpeen, atatsanaviirin ja ritonaviirin annoksen kasvattamista 400 mg:aan ja 200 mg:aan yhdessä efavirentsin kanssa voidaan harkita tarkan kliinisen seurannan kanssa
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg kerran päivässä/200 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔*/** (↓10 - ↑26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓5 - ↑26) C <sub>min</sub> : ↑12 %*/** (↓16 - ↑49) (CYP3A4-induktio).  * Verrattuna atatsanaviiriannokseen 300 mg/ritonaviiriannokseen 100 mg kerran päivässä illalla ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviiri C <sub>min</sub> -arvon pienentäminen voi heikentää atatsanaviirin tehoa.  ** perustuu historialliseen vertailuun	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg kahdesti päivässä*/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)  *suositeltuja annoksia pienempi; samanlaisia tuloksia odotetaan saatavan suositelluilla annoksilla	Darunaviiri: AUC: ↓13 % C <sub>min</sub> : ↓31 % C <sub>max</sub> : ↓15 % (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC: ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑15 % (CYP3A4:n esto).	Efavirentsi yhdessä darunaviiriannoksen/ritonaviiriannoksen 800/100 mg kerran päivässä voi johtaa optimaalista heikompaan darunaviiri C <sub>min</sub> -arvoon. Jos efavirentsiä on tarkoitus käyttää yhdessä darunaviiri/ritonaviiriin kanssa, pitäisi käyttää darunaviiri/ritonaviiriannosta 600/100 mg kahdesti päivässä. Tätä yhdistelmää pitää käyttää varoen. Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg kahdesti päivässä/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Minkään näiden lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa. Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.
Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu	Minkään näiden lääkevalmisteiden annosta ei

efavirentsi		tarvitse tarkistaa.
Fosamprenaviiri/ sakiinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu	Ei suositella, koska altistuksen molemmille proteaasineistäjille odotetaan pienentyvän merkittävästi.
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg q8h/200 mg kerran päivässä)	Indinaviiri: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 - ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % Samanlainen indinaviirialtistuksen pieneneminen todettiin, kun indinaviiriannos 1 000 mg q8h annettiin efavirentsiannoksen 600 mg päivässä kanssa. (CYP3A4-induktio)  Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Vaikka pienentyneiden indinaviiripitoisuuksien kliinistä merkitystä ei ole osoitettu, havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen suuruus pitäisi huomioida valittaessa hoitoa, joka sisältää sekä efavirentsin että indinaviirin.
Indinaviiri/ritonaviiri/ efavirentsi (800 mg kahdesti päivässä/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Indinaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 - ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6 - ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 - ↓ 59) <sup>b</sup>  Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta Geometrinen keskiarvo C <sub>min</sub> indinaviirille (0,33 mg/l) otettaessa yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa oli korkeampi kuin keskimääräinen C <sub>min</sub> (0,15 mg/l), kun indinaviiriä on annettu yksin annoksena 800 mg q8h. HIV-1 -infektiopotilaissa (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetikka oli yleisesti verrattavissa näiden terveiden vapaaehtoisten tietoihin.	Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa, kun sitä otetaan indinaviirin tai indinaviirin/ritonaviirin kanssa.  Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirentsi  Lopinaviiri/ ritonaviiri/efavirentsi (400/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä) (500/125 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Merkittävä pienennys lopinaviiri-altistuksessa.  Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30 - 40 % Lopinaviiripitoisuudet: samanlaiset kuin lopinaviiri/ritonaviiri-annoksilla 400/100 mg kahdesti päivässä ilman efavirentsiä.	Efavirentsin kanssa pitäisi harkita lopinaviiri/ritonaviiri-pehmytkapselin tai -liuoksen annosten kasvattamista 33 %:lla (4 kapselia/~6,5 ml kahdesti päivässä annoksen 3 kapselia/5 ml kahdesti päivässä sijasta). Varovaisuus on tarpeen, sillä tämä annoksen tarkistus ei ehkä ole riittävä kaikille potilaille. Lopinaviiri/ritonaviiri-tablettiannosta pitäisi kasvattaa annokseen 500/125 mg kahdesti päivässä otettaessa yhdessä efavirentsiannoksen 600 mg kerran päivässä kanssa. Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.
Nelfinaviiri/efavirentsi	Nelfinaviiri:	Kummankaan lääkevalmisteeseen

(750 mg q8h/600 mg kerran päivässä)	AUC: ↑ 20 % (↑ 8 - ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 33) Yhdistelmää siedettiin yleisesti hyvin.	annosta ei tarvitse tarkistaa.
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Ritonaviiri: Aamun AUC: ↑ 18 % (↑ 6 - ↑ 33) Illan AUC: ↔ Aamu C <sub>max</sub> : ↑ 24 % (↑ 12 - ↑ 38) Ilta C <sub>max</sub> : ↔ Aamun C <sub>min</sub> : ↑ 42 % (↑ 9 - ↑ 86) <sup>b</sup> Illan C <sub>min</sub> : ↑ 24 % (↑ 3 - ↑ 50) <sup>b</sup>  Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 4 - ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25 % (↑ 7 - ↑ 46) <sup>b</sup> (CYP-välitteisen oksidatiivisen aineenvaihdunnan esto) Kun efavirentsiä otettiin ritonaviiriannoksen 500 mg tai 600 mg kahdesti päivässä kanssa, yhdistelmää siedettiin huonosti (ilmeni esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa ja kohonneita maksan entsyymien arvoja). Riittäviä tietoja efavirentsin siedettävyydestä pienen ritonaviiriannoksen (100 mg, kerran tai kahdesti päivässä) kanssa ei ole saatavilla.	Käytettäessä efavirentsiä pienen ritonaviiriannoksen kanssa, on otettava huomioon efavirentsiin liittyvien haittavaikutusten yleistymisen mahdollisuus, joka johtuu mahdollisesta farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta.
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Annossuositukseen tarvittavia tietoja ei ole saatavilla. Katso myös ritonaviiri-rivi edellä. Efavirentsin käyttöä yhdessä sakinaviirin kanssa ainoana proteaasinestäjänä ei suositella.
<b>CCR5-antagonisti</b>		
Maravirokia/efavirentsi (100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Maravirokia: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 - ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 - ↓ 62) Efavirentsi-pitoisuuksia ei mitattu, vaikutusta ei odoteta	Katso maravirokia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.
<b>Solun tunkeutumisen estäjä</b>		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg:n yksittäisannos/ -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse tarkistaa.
<b>NRTI- ja NNRTI-lääkkeet</b>		
NRTI-lääkkeet/efavirentsi	Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty efavirentsillem ja muille NRTI-lääkkeille kuin lamivudiini, tsidovudiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta, sillä NRTI-lääkkeiden aineenvaihdunta tapahtuu eri reittiä kuin efavirentsin ja tuskin kilpailisi	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.

	samoista aineenvaihduntaentsyymeistä ja eliminaatioreiteistä.	
NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Koska on osoitettu, että kahden NNRTI-lääkkeen käyttö ei ole edullista tehokkuuden ja turvallisuuden kannalta, efavirentsin ja toisen NNRTI-lääkkeen samanaikaista ottamista ei suositella.
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg 3 kertaa päivässä/600 mg kerran päivässä)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A-induktio - vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) on yhtä kuin keskiarvosuhdearvion vähennys ≤20 % tai keskiarvosuhdearvion lisäys ≤25 %	Bosepreviirin alhaisimmat plasmapitoisuudet pienenevät otettaessa yhdessä efavirentsin kanssa. Tämä havaitun bosepreviirin alhaisimpien pitoisuuksien pienemisen klinisiä vaikutuksia ei ole suoraan arvioitu.
Telapreviiri/efavirentsi (1 125 mg q8h/600 mg kerran päivässä)	Telapreviiri (suhteessa annokseen 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 - ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 - ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 - ↓ 34) % Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 - ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 - ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 - ↓ 19) % (CYP3A-induktio efavirentsin vaikutuksesta)	Jos efavirentsiä ja telapreviiriä otetaan yhdessä, pitäisi käyttää telapreviiriannosta 1 125 mg kerran 8 tunnissa.
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg kerran päivässä / 600 mg kerran päivässä)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 - ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 - ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 - ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymien 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.
<b>Antibiootit</b>		
Atsitromysiini/efavirentsi (600 mg:n yksittäisannos/400 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg q12h/400 mg kerran päivässä)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 - ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 35)	Näiden klaritromysiinin plasmatasojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Klaritromysiinin

	<p>Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti:  AUC: ↑ 34 % (↑ 18 - ↑ 53)  C<sub>max</sub>: ↑ 49 % (↑ 32 - ↑ 69)</p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 11 % (↑ 3 - ↑ 19)  (CYP3A4-induktio)  Ihottumaa kehittyi 46 %:lla terveistä vapaaehtoisista, jotka ottivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä.</p>	<p>vaihtoehtoja (esim. atsitromysiiniä) voidaan harkita. Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.</p>
<p>Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)/efavirentsi</p>	<p>Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.</p>	<p>Annossuositukseen tarvittavia tietoja ei ole saatavilla.</p>
<p><b>Mykobakteerilääkkeet</b></p>		
<p>Rifabutiini/efavirentsi (300 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Rifabutiini:  AUC: ↓ 38 % (↓ 28 - ↓ 47)  C<sub>max</sub>: ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46)  C<sub>min</sub>: ↓ 45 % (↓ 31 - ↓ 56)</p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 12 % (↓ 24 - ↑ 1)  (CYP3A4-induktio)</p>	<p>Rifabutiinin päivittäisannosta pitäisi kasvattaa 50 % otettaessa yhdessä efavirentsin kanssa. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista on harkittava hoidoissa, joissa rifabutiinia otetaan 2 tai 3 kertaa viikossa yhdessä efavirentsin kanssa. Tämän annoksen tarkistuksen kliinisiä vaikutuksia ei ole riittävästi arvioitu. Yksilöllinen sietokyky ja virologinen vaste pitää ottaa huomioon tarkistettaessa annosta (katso kohta 5.2).</p>
<p>Rifampisiini/efavirentsi (600 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Efavirentsi:  AUC: ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 36)  C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 11 - ↓ 28)  C<sub>min</sub>: ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46)  (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)</p>	<p>Otettaessa rifampisiinin kanssa vähintään 50 kg painavilla potilailla efavirentsiannoksen kasvattaminen päivittäiseen 800 mg:n annokseen voi tarjota altistuksen, joka vastaa 600 mg:n annosta otettuna ilman rifampisiinia. Tämän annoksen tarkistuksen kliinisiä vaikutuksia ei ole riittävästi arvioitu. Yksilöllinen sietokyky ja virologinen vaste pitää ottaa huomioon tarkistettaessa annosta (katso kohta 5.2). Rifampisiinin annosta ei tarvitse muuttaa, mukaan lukien 600 mg:n annos.</p>
<p><b>Sienilääkkeet</b></p>		
<p>Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg q12h/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Itrakonatsoli:  AUC: ↓ 39 % (↓ 21 - ↓ 53)  C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 20 - ↓ 51)</p>	<p>Koska itrakonatsolille ei voi antaa mitään annossuositusta, pitäisi</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↓ 44 % (↓ 27 - ↓ 58) (itrakonatsolipitoisuuksien pientyminen: CYP3A4-induktio)</p> <p>Hydroksi-itrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 - ↓ 55) <math>C_{max}</math>: ↓ 35 % (↓ 12 - ↓ 52) <math>C_{min}</math>: ↓ 43 % (↓ 18 - ↓ 60)</p> <p>Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä muutosta.</p>	harkita vaihtoehtoista sienitautien hoitoa.
Posakonatsoli/efavirentsi --/400 mg kerran päivässä	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % $C_{max}$ : ↓ 45 % (UDP-G-induktio)	Posakonatsolin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä pitäisi välttää, elleivät potilaalle koituvat edut ole riskiä painavampia.
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg kahdesti päivässä/400 mg kerran päivässä)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % $C_{max}$ : ↓ 61 %	Kun efavirentsiä annetaan yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannosta on kasvatettava 400 mg:aan kahdesti päivässä ja efavirentsiannosta pienennettävä 50 %, ts. 300 mg:aan kerran päivässä. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, pitää palauttaa alkuperäinen efavirentsiannos.
Vorikonatsoli/efavirentsi (400 mg kahdesti päivässä/300 mg kerran päivässä)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 - ↑ 13) * $C_{max}$ : ↑ 23 % (↓ 1 - ↑ 53) *	
	Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % $C_{max}$ : ↑ 38 %	
	Vorikonatsoli: AUC: ↑ 7 % (↑ 6 - ↑ 29) ** $C_{max}$ : ↔** *verrattuna 200 mg:n annokseen kahdesti päivässä otettuna yksin **verrattuna 600 mg:n annokseen kerran päivässä otettuna yksin (oksidatiivisen aineenvaihdunnan kilpaileva esto)	
Flukonatsoli/efavirentsi (200 mg kerran päivässä/400 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu	Annossuositukseen tarvittavia tietoja ei ole saatavilla.
<b>MALARIALÄÄKKEET</b>		
Artemeetteri/ lumefantriini/ efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan/600 mg kerran päivässä)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % $C_{max}$ : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini: AUC: ↓ 46 % $C_{max}$ : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % $C_{max}$ : ↔ Efavirentsi:	Artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malarialääkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.

	AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	
Atovakoni ja proguaniili-hydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg:n yksittäisannos/600 mg kerran päivässä)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61)  Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakonin/proguaniilin samanaikaista ottamista efavirentsin kanssa pitäisi välttää aina kun mahdollista.
<b>HAPPOA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET</b>		
Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidi/efavirentsi (30 ml:n yksittäisannos/400 mg:n yksittäisannos)  Famotidiini/efavirentsi (40 mg:n yksittäisannos/400 mg:n yksittäisannos)	Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidit tai famotidiini eivät muuttaneet efavirentsin imeytymistä.	Efavirentsin samanaikaisen ottamisen vatsan pH-arvoa muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei odoteta vaikuttavan efavirentsin imeytymiseen.
<b>AHDISTUSLÄÄKKEET</b>		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg:n yksittäisannos/600 mg kerran päivässä)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 - ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 - ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
<b>HYYYTYMISEN ESTOLÄÄKKEET</b>		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Efavirentsi potentiaalisesti suurentaa tai pienentää varfariinin tai asenokumarolin plasmapitoisuuksia ja vaikutuksia.	Varfariinin tai asenokumarolin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen.
<b>Epilepsialääkkeet</b>		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 - ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 - ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 - ↓ 44)  Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 - ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 - ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 - ↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pienentyminen: CYP3A4-induktio; efavirentsipitoisuuksien pienentyminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)  Aktiivisen karbamatsepiinin metaboliitin vakaan tilan AUC, C <sub>max</sub> ja C <sub>min</sub> pysyivät ennallaan. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsepiiniannosten samanaikaista ottoa ei ole tutkittu.	Annossuositusta ei voi antaa. Vaihtoehtoista epilepsialääkettä pitää harkita. Karbamatsepiinin plasmatasoja pitää seurata säännöllisesti.
Fenytoiini, fenobarbitaali	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Kun efavirentsiä otetaan

ja muut epilepsialääkkeet, jotka ovat CYP450-isoentsyymien substraatteja	Fenytoiinin, fenobarbitaalin ja muiden sellaisten epilepsialääkkeiden, jotka ovat CYP450-isoentsyymien substraatteja, plasmapitoisuuksien pienentyminen tai suurentuminen otettaessa efavirensin kanssa on mahdollista.	samanaikaisesti sellaisen epilepsialääkkeen kanssa, joka on CYP450-isoentsyymien substraatti, pitää epilepsialääkkeen tasoa seurata säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirensi (250 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää vaikutusta efavirensin farmakokinetiikkaan. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, ettei valproiinihapon farmakokinetiikkaan ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.	Efavirensin annosta ei tarvitse tarkistaa. Potilaita pitää seurata epileptisten kohtausten varalta.
Vigabatriini/efavirensi Gabapentiini/efavirensi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta, koska vigabatriini ja gabapentiini poistuvat yksinomaan muuttumattomina virtsassa eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista aineenvaihduntaentsyymeistä tai poistumisreiteistä kuin efavirensi.	Minkään näiden lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
<b><i>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)</i></b>		
Sertraliini/efavirensi (50 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 - ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 - ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 - ↓ 58)  Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 - ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Sertraliiniannosta pitäisi lisätä kliinisen vasteen perusteella. Efavirensin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Paroksetiini/efavirensi (20 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.
Fluoksetiini/efavirensi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Koska fluoksetiinilla on samanlainen aineenvaihduntaprofiili kuin paroksetiinillä, ts. vahva CYP2D6:ta estävä vaikutus, samanlaista yhteisvaikutusten ilmaantumattomuutta voidaan odottaa fluoksetiinin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.
<b>NOREPINEFRIININ JA DOPAMIININ TAKAISINOTON ESTÄJÄ</b>		
Bupropiooni/efavirensi [150 mg:n yksittäisannos (hitaasti vapautuva)/600 mg kerran päivässä]	Bupropioni AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47)  Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6-induktio)	Bupropioniannosta pitäisi lisätä kliinisen vasteen perusteella mutta bupropionin suositeltua maksimiannosta ei pitäisi ylittää. Efavirensin annosta ei tarvitse tarkistaa.
<b>ANTIHIISTAMIINIT</b>		
Setiritsiini/efavirensi (10 mg:n yksittäisannos/600 mg kerran päivässä)	Setiritsiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 - ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.

	merkittävänä.  Efavirensi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	
<b>KARDIOVASKULAARISET LÄÄKKEET</b>		
<b>Kalsiumkanavan salpaajat</b>		
Diltiatseemi/efavirensi (240 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 - ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 - ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 - ↓ 75)  Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 - ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 - ↓ 75)  N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 - ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52)  Efavirensi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 - ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 - ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirensin farmakokineettisten parametrien lisäystä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.	Diltiatseemi annosta pitäisi tarkistaa kliinisen vasteen perusteella (katso diltiatseemiä sisältävän lääkevalmisteeseen valmisteyhteenveto). Efavirensin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kun efavirensia otetaan samanaikaisesti sellaisen kalsiumkanavan salpaajan kanssa, joka on CYP3A4-entsyymien substraatti, kalsiumkanavan salpaajan plasmapitoisuuksien pienentyminen on mahdollista.	Kalsiumkanavan salpaajien annosta pitäisi tarkistaa kliinisen vasteen perusteella (katso kalsiumkanavan salpaajaa sisältävän lääkevalmisteeseen valmisteyhteenveto).
<b>LIPIDIARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET</b>		
<b>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</b>		
Atorvastatiini/efavirensi (10 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 - ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 - ↓ 26)  2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 - ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 - ↓ 23)  4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 - ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 - ↓ 51)  Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 - ↓ 26)	Kolestrolitasoja pitäisi seurata säännöllisesti. Atorvastatiinin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen (katso atorvastatiinia sisältävän lääkevalmisteeseen valmisteyhteenveto). Efavirensin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Pravastatiini/efavirensi	Pravastatiini:	Kolestrolitasoja pitäisi

(40 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	AUC: ↓ 40 % (↓ 26 - ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 - ↑ 12)	seurata säännöllisesti. Pravastatiinin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen (katso pravastatiinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto). Efavirensin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Simvastatiini/efavirensi (40 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	<p>Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 - ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76 % (↓ 63 - ↓ 79)</p> <p>Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 - ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 32 - ↓ 58)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 - ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62 % (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirensin samanaikainen ottaminen atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirensin AUC- tai C<sub>max</sub>-arvoihin.</p>	Kolestrolitasoja pitäisi seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen (katso simvastatiinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto). Efavirensin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Rosuvastatiini/efavirensi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Rosuvastatiini poistuu suurelta osin ulosteen mukana, minkä vuoksi yhteisvaikutusta efavirensin kanssa ei odoteta.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
<b>HORMONAALISET EHKÄISYLÄÄKKEET</b>		
Suun kautta otettavat: Etinyyliestradioli + norgestimaatti/efavirensi (0,035 mg + 0,25 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	<p>Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 8 % (↑ 14 - ↓ 25)</p> <p>Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 - ↓ 67) C<sub>max</sub>: ↓ 46 % (↓ 39 - ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 82 % (↓ 79 - ↓ 85)</p> <p>Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 - ↓ 87) C<sub>max</sub>: ↓ 80 % (↓ 77 - ↓ 83) C<sub>min</sub>: ↓ 86 % (↓ 80 - ↓ 90) (aineenvaihdunnan induktio)</p> <p>Efavirensi: ei kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>	Hormonaalisten ehkäisylääkkeiden lisäksi on käytettävä luotettavaa mekaanista ehkäisyvälinettä (katso kohta 4.6).
Injektiolääkkeet: Depomedroksi-progesteroniasetaatti (DMPA)/efavirensi (150 mg IM yksittäisannos DMPA)	3-kuukautisessa lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja MPA:n farmakokineettisissä parametreissa efavirensiä sisältävää antiretroviraalista hoitoa saavien koehenkilöiden ja sellaisten,	Käytettävissä olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisylääkkeiden lisäksi on käytettävä luotettavaa mekaanista ehkäisyvälinettä

	jotka eivät saaneet mitään antiretroviraalista hoitoa, välillä. Toisessa tutkimuksessa saatiin samankaltaisia tuloksia, vaikka MPA:n plasmatasot olivat siinä vaihtelevampia. Molemmissa tutkimuksissa plasman progesteronitasot efavirensia ja DMPA:ta ottavilla potilailla pysyivät matalina yhdenmukaisesti ovulaation estymisen kanssa.	(katso kohta 4.6).
Implantti: Etonogestrel/efavirensi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Pienentynyttä etonogestrel-altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Satunnaisissa myyntiluvan hyväksymisen jälkeisissä raporteissa on ilmoitettu etonogestreliehkäisyn epäonnistuneen efavirensia ottaneilla potilailla.	Hormonaalisten ehkäisylääkkeiden lisäksi on käytettävä luotettavaa mekaanista ehkäisvälinettä (katso kohta 4.6).
<b>IMMUNOSUPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>		
Immunosuppressiiviset lääkkeet, jotka CYP3A4 metaboloit (esim. syklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirensi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Pienentynyttä immunosuppressiiviselle lääkkeelle altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Näiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ei odoteta vaikuttavan efavirensialtistukseen.	Immunosuppressiivisten lääkkeiden annoksen tarkistus voi olla tarpeen. Immunosuppressiivisten lääkkeiden pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin 2 viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet) on suositeltavaa aloitettaessa tai lopetettaessa efavirensihoito.
<b>OPIOIDIT</b>		
Metadoni/efavirensi (vakaa ylläpito, 35–100 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 - ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-infektiosta kärsiviä suonensisäisten huumeiden käyttäjiä koskevassa tutkimuksessa efavirensin samanaikainen ottaminen metadonin kanssa aiheutti metadonin plasmatasojen pienentymisen ja merkkejä opiaattivieroitusoireista. Oireiden helpottamiseksi metadoniannosta kasvatettiin 22 %.	Samanaikaista käyttöä efavirensin kanssa pitää välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Buprenorfiini/naloksoni/efavirensi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 %  Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 %  Efavirensi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Huolimatta buprenorfiinialtistuksen pienentymisestä potilailla ei havaittu vieroitusoireita. Buprenorfiinin tai efavirensin annoksia ei ehkä tarvitse tarkistaa otettuna samanaikaisesti.

<sup>a</sup> 90 %:n luottamusvälit, jollei toisin mainita.

<sup>b</sup> 95 %:n luottamusvälit.

*Muut yhteisvaikutukset:* Efavirensi ei sitoudu kannabinoidireseptoreihin. Vääriä positiivisia virtsan kannabinoiditestituloksia on todettu joissain seulonta-analyyseinä terveillä sekä HIV-infektioituneilla efavirensia saaneilla koehenkilöillä. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa varmistaa tulos spesifisemmällä menetelmällä, kuten kaasukromatografialla tai massaspektrometrialla.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

Katso alla ja kohta 5.3. Efavirensia ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei potilaan kliininen tila vaadi sellaista hoitoa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitäisi suorittaa raskaustesti ennen efavirensihoidon aloittamista.

##### *Ehkäisy miehillä ja naisilla*

Mekaanista ehkäisyä pitäisi aina käyttää yhdessä muiden ehkäisytapojen (esimerkiksi suun kautta otettavat tai hormonaaliset ehkäisyväkkeet kanssa, katso kohta 4.5). Efavirensin pitkän puoliintumisaajan vuoksi on suositeltavaa käyttää riittäviä ehkäisy menetelmiä 12 viikkoa efavirensihoidon lopettamisen jälkeen.

##### *Raskaus*

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

Heinäkuuhun 2013 mennessä retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (Antiretroviral Pregnancy Registry) oli tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirensiä 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 efavirensiä sisältämättömille hoidoille altistuneilla lapsilla sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5-1 tapausta 1000:ta elävänä syntynyttä kohden.

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

##### *Imetys*

Efavirensin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirensin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Riskiä lapselle ei voi sulkea pois. Imetys pitäisi lopettaa efavirensihoidon ajaksi. On suositeltavaa, että HIV-infektiosta kärsivät naiset eivät missään oloissa imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

##### *Hedelmällisyys*

Efavirensin vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen on tutkittu vain annoksilla, joilla rottien systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin ihmisen altistus suositusannoksilla. Näissä tutkimuksissa efavirensilla 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). Efavirensiä saaneiden naarasrottien jälkeläisten lisääntymiskyvyssä ei havaittu muutoksia.

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

Efavirensi voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikentymistä ja/tai uneliaisuutta. Potilaita pitää opastaa, että, jos he kokevat näitä oireita, heidän pitäisi välttää potentiaalisesti vaarallisia tehtäviä kuten ajamista ja koneiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Efavirensia on tutkittu yli 9 000 potilaalla. 1 008 aikuisen potilaan alijoukossa, joka sai 600 mg efavirensia päivittäin yhdessä proteaasineestäjien ja/tai NRTI-lääkkeiden kanssa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, yleisimmin ilmoitetut vähintään kohtalaisen vaikeat, vähintään 5 prosentilla potilaista ilmoitetut haittavaikutukset, olivat ihottuma (11,6 %), huimaus (8,5 %), pahoinvointi (8,0 %), päänsärky (5,7 %) ja väsymys (5,5 %). Huomattavimmat efavirensiin liittyvät haittavaikutukset ovat ihottuma ja keskushermosto-oireet. Keskushermosto-oireet alkavat yleensä pian hoidon alkamisen jälkeen ja yleensä lakkaavat ensimmäisen 2–4 viikon aikana. Vaikeita ihoreaktioita kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja monimuotoinen punavihoittuma, psyykkisiä haittavaikutuksia, mukaan lukien vaikea masennus, itsemurha ja psykoottisen kaltainen käyttäytyminen sekä epileptisiä kohtauksia on ilmoitettu efavirensihoitoa saavilla potilailla. Efavirensin ottaminen ruoan kanssa voi lisätä efavirensialtistusta ja johtaa haittavaikutusten tiheämpään esiintymiseen (katso kohta 4.4).

Efavirensia sisältävien hoitojen pitkän aikavälin turvallisuusprofiilia tutkittiin kontrolloidussa kokeessa (006), jossa potilaat saivat efavirensia + tsidovudiinia + lamivudiinia (n = 412, mediaanikesto 180 viikkoa), efavirensia + indinaviiria (n = 415, mediaanikesto 102 viikkoa) tai indinaviiria + tsidovudiinia + lamivudiinia (n = 401, mediaanikesto 76 viikkoa). Efavirensin pitkäaikaiseen käyttöön ei tässä tutkimuksessa liittynyt mitään uusia turvallisuusongelmia.

##### Haittavaikutustaulukko

Sellaisissa efavirensin kliinisissä kokeissa, joissa on käytetty suositeltua annosta yhdistelmähoidossa (n = 1 008), ilmoitetut kohtalaiset tai vaikeammat haittavaikutukset, joilla on vähintään mahdollinen suhde hoitoon (tutkijoiden tulkinnan mukaan), luetellaan seuraavassa. Kursiivilla merkittyinä luetellaan myös myyntiluvan hyväksymisen jälkeen havaitut efavirensia sisältäviin antiretroviraalisiin hoitoihin liittyvät haittavaikutukset. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

Immuunijärjestelmä	
melko harvinainen	yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
yleinen	hypertriglyseridemia*
melko harvinainen	hyperkolesterolemia*
Psyykkiset häiriöt	
yleinen	epänormaali unet, ahdistuneisuus, masennus, unettomuus*
melko harvinainen	epävakaisuus, aggressio, sekavuus, euforinen tila, hallusinaatiot, mania, vainoharhaisuus, psykoosi†, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, katatonia*
harvinainen	harhaluulot ‡, neuroosi ‡, toteutunut itsemurha‡,*
Hermosto	
yleinen	pikkuaivojen koordinaatio- ja tasapainohäiriöt†, huomiokyvyn häiriöt (3,6 %), huimaus (8,5 %), päänsärky (5,7 %), uneliaisuus (2,0 %)*

melko harvinainen	ärtymys, amnesia, ataksia, epänormaali koordinaatio, epileptiset kohtaukset, epänormaalit ajatukset,* vapina†
Silmät	
melko harvinainen	sumentunut näkö
Kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinainen	tinnitus‡, pyöritys
Verisuonisto	
melko harvinainen	<i>punastuminen</i> †
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	vatsakivut, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
melko harvinainen	haimatulehdus
Maksa ja sappi	
yleinen	aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) lisääntyminen*, alaniiniaminotransferaasin (ALAT) lisääntyminen*, gamma-glutamyyliaminiotransferaasin (GGT) lisääntyminen*
melko harvinainen	akuutti hepatiitti
harvinainen	<i>maksan vajaatoiminta</i> †,*
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleinen	ihottuma (11,6 %)*
yleinen	kutina
melko harvinainen	monimuotoinen punavihoittuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
harvinainen	<i>fotoallerginen ihottuma</i> †
Sukupuolielimet ja rinnat	
melko harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleinen	väsytys

\*, †, ‡ Katso lisätietoja kohdasta Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta*

† Nämä haittavaikutukset tunnistettiin myyntiluvan hyväksymisen jälkeisen seurannan kautta. Yleisyydet määritettiin kuitenkin käyttämällä 16 kliinisen kokeen tietoja (n = 3 969).

‡ Nämä haittavaikutukset tunnistettiin myyntiluvan hyväksymisen jälkeisen seurannan kautta mutta niitä ei ilmoitettu lääkkeeseen liittyvinä vaikutuksina efavirensilla hoidetuilla potilailla 16 kliinisessä kokeessa. Esiintymistiheys "Harvinainen" määriteltiin valmisteyhteenvetoja koskevan ohjeen (versio 2, syyskuu 2009) mukaisesti arvioidun 95 %:n luottamusvälin arvioidun ylärajan perusteella 0 tapaukselle ottaen huomioon efavirensilla näissä kliinisissä kokeissa hoidettujen potilaiden määrän (n = 3 969).

#### *Ihottuma*

Kliinisissä tutkimuksissa 26 %:lla efavirensin 600 mg:n annoksella hoidetuista potilaista oli ihottumaa verrattuna 17 %:iin vertailuryhmien potilaista. Ihottuma katsottiin hoitoon liittyväksi 18 %:lla efavirensilla hoidetuista potilaista. Vaikeaa ihottumaa ilmeni alle 1 %:lla efavirensillä hoidetuista potilaista, ja 1,7 % lopetti hoidon ihottuman takia. Monimuotoista punavihoittumaa tai Stevens–Johnsonin oireyhtymää esiintyi noin 0,1 %:lla.

Ihottumat ovat yleensä lievistä kohtalaisia makulopapulaarisia ihottumia, joita ilmenee ensimmäisten kahden viikon aikana efavirensihoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma paranee efavirensihoidon jatkuessa kuukauden sisällä. Efavirensihoito voidaan aloittaa uudelleen potilailla, jotka ovat keskeyttäneet hoidon ihottuman vuoksi. Sopivien antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttö on suositeltavaa aloitettaessa efavirensihoitoa uudelleen.

Kokemukset efavirensista potilailla, jotka ovat lopettaneet muiden NNRTI-luokan antiretroviraalisten lääkkeiden ottamisen, ovat rajallisia. Uudelleen ilmenevän ihottuman tasot, kun nevirapiinihoito on vaihdettu efavirensihoitoon, perustuen ensisijaisesti retrospektiivisiin kohorttitietoihin julkaistusta kirjallisuudesta, ovat 13–18 %, eli samansuuruisia kuin efavirensilla hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa. (Ks. kohta 4.4.)

*Psyykkiset oireet:* Efavirensilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu vaikeista psyykkisistä häirtävistä vaikutuksista. Kontrolloiduissa kokeissa vaikeiden psyykkisten häirtävien vaikutusten esiintymistiheydet olivat:

	<b>Efavirensihoito (n = 1 008)</b>	<b>Vertailuhoito (n = 635)</b>
vaikea masennus	1,6 %	0,6 %
itsemurha-ajatukset	0,6 %	0,3 %
epäonnistuneet itsemurhayritykset	0,4 %	0 %
aggressiivinen käyttäytyminen	0,4 %	0,3 %
vainoharhaiset reaktiot	0,4 %	0,3 %
maaniset reaktiot	0,1 %	0 %

Potilailla, joilla on aikaisemmin ollut psyykkisiä häiriöitä, näyttää olevan suurempi riski saada näitä vaikeita psyykkisiä häirtäviä vaikutuksia esiintymistiheyksien vaihdelta 0,3 %:sta maanisille reaktiolle 2,0 %:iin vaikealle masennukselle ja itsemurha-ajatuksille. Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on myös raportoitu itsemurhia, harhaluuloisuushäiriöitä, psykoosityypistä käyttäytymistä ja katatoniaa.

#### *Keskushermosto-oireet*

Kliinisissä kontrolloiduissa kokeissa usein ilmoitettuihin häirtäviin vaikutuksiin kuuluivat muiden ohella huimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaali hengitys. Kohtalaisia häirtäviä keskushermosto-oireita oli 19 %:lla (vaikeita 2 %:lla) potilaista verrattuna vertailuryhmän 9 %:iin (vaikeita 1 %:lla). Kliinisissä kokeissa 2 % efavirensilla hoidetuista potilaista lopetti hoidon sellaisten oireiden takia.

Keskushermosto-oireet alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja yleensä lakkaavat ensimmäisen 2–4 viikon aikana. Terveiden vapaaehtoisen tutkimuksessa edustavan keskushermosto-oireen mediaanialkamis aika annoksen jälkeen oli 1 tunti ja mediaanikesto 3 tuntia. Keskushermosto-oireita voi esiintyä yleisemmin, kun efavirensia otetaan ruoan kanssa, mikä mahdollisesti johtuu kasvaneista efavirensin plasmatasoista (katso kohta 5.2). Annoksen ottaminen nukkumaan mennessä näyttää parantavan näiden oireiden sietokykyä, ja sitä voidaan suositella hoidon ensimmäisten viikkojen aikana ja potilaille, joilla nämä oireet jatkuvat (katso kohta 4.2). Annoksen pienentämistä tai päivittäisen annoksen jakamisesta ei ole osoitettu olevan mitään hyötyä.

Pitkäaikaisten tietojen analyysi osoittaa, että 24 hoitoviikon jälkeen uusien keskushermosto-oireiden esiintyminen efavirensihoitoa saavilla potilailla oli yleisesti samanlaista kuin vertailuryhmällä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Muutamille myyntiluvan hyväksymisen jälkeisille ilmoituksille maksan vajaatoiminnasta, mukaan lukien tapaukset, joissa potilailla ei ollut aikaisempia maksasairauksia tai muita tunnistettavia riskitekijöitä, oli ominaista äkillinen kehittyminen, joka joissakin tapauksissa johti elinsiirtoon tai kuolemaan.

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä tulehdusreaktio oireettoman tai elimistöön pesiytyneen opportunisti-infektion seurauksena. Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä tulehdusreaktio oireettoman tai elimistöön pesiytyneen opportunisti-infektion seurauksena. Autoimmuunihäiriöitä (kuten Gravesin tauti) on myös ilmoitettu esiintyvän. Oireiden alkaminen vaihtelee kuitenkin enemmän, ja näitä oireita voi ilmetä monta kuukautta hoidon alkamisen 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).

#### *Laboratorioarvojen muutokset:*

**Maksan entsyymit:** Kohonneita ASAT- ja ALAT-tasoja, jotka olivat yli viisi kertaa normaalin vaihteluvälin ylärajaa (ULN) suurempia, havaittiin 3 %:lla 1 008 potilaasta, joita hoidettiin 600 mg:n efavirensiannoksella (5–8 %:lla pitkäaikaisen hoidon jälkeen tutkimuksessa 006). Saman lailla kohonneita tasoja havaittiin vertailuhoitoa saaneilla potilailla (5 %:lla pitkäaikaisen hoidon jälkeen). Kohonneita GGT-tasoja, jotka olivat viisi kertaa ULN-arvoa suurempia, havaittiin 4 %:lla potilaista, joita hoidettiin 600 mg:n efavirensiannoksella ja 1,5–2 %:lla vertailuhoitoa saaneista potilaista (7 %:lla efavirensihoitoa saaneista ja 3 %:lla vertailuhoitoa saaneista potilaista pitkäaikaisen hoidon jälkeen). Yksittäiset GGT-tason kohoamiset efavirensia saavilla potilailla voivat heijastaa entsyymien induktiota. Pitkäaikaisessa tutkimuksessa (006) 1 % potilaista lopetti hoidon maksan tai sapen toimintahäiriöiden vuoksi.

**Amylaasi:** kliinisen kokeen 1 008 potilaan alijoukossa oireettomia kohonneita seerumin amylaasitasoja, jotka olivat 1,5 kertaa normaalin vaihteluvälin ylärajaa suurempia, havaittiin 10 %:lla efavirensillä hoidetuista potilaista ja 6 %:lla vertailuhoitoa saaneista potilaista. Seerumin amylaasitason oireettomien kohoamisten kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### **Metaboliset parametrit:**

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

#### **Pediatriset potilaat**

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

#### **Muut erityisryhmät**

**Maksan entsyymit hepatiitti B- tai C -infektiosta kärsivillä potilailla:** pitkäaikaisessa tietojoukossa tutkimuksesta 006 137 efavirensia sisältävää hoitoa saaneesta potilaasta (hoidon mediaanikesto 68 viikkoa) ja 84 vertailuhoitoa saaneesta (mediaanikesto 56 viikkoa) olivat seropositiivisia hepatiitti B -seulonnessa (pinta-antigeeni positiivinen) ja/tai hepatiitti C -seulonnessa (hepatiitti C:n vasta-aine positiivinen). Yhdistelmäinfektiosta kärsineillä potilailla tutkimuksessa 006 kohonnut ASAT, joka oli yli viisi kertaa ULN-arvoa suurempi, kehittyi 13 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista ja 7 %:lla vertailuryhmästä ja kohonnut ALAT, joka oli yli viisi kertaa ULN-arvoa suurempi, kehittyi 20 %:lla ja

7 %:lla. Yhdistelmäinfektiosta kärsivillä potilailla 3 % efavirensihoitoa saaneista ja 2 % vertailuryhmästä lopetti hoidon maksan toimintahäiriöiden vuoksi (katso kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

### **4.9 Yliannostus**

Jotkut vahingossa 600 mg kahdesti päivässä ottaneet potilaat ovat ilmoittaneet lisääntyneistä keskushermosto-oireista. Yhdellä potilaalla oli tahattomia lihaskouristuksia.

Efavirensiyliannostusta pitäisi hoitaa yleisillä tukitoimilla, mukaan lukien elintoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan seuranta. Aktiivihiltä voidaan käyttää edistämään imeytymättömän efavirensin poistumista. Efavirensin yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Koska efavirensi on voimakkaasti proteiiniin sitoutunut, dialyysi ei todennäköisesti poista sitä merkittäviä määriä verestä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG03

*Vaikutusmekanismi:* efavirensi on HIV-1-infektion NNRTI-lääke. Efavirensi on HIV-1-käänteiskopioijan (RT) ei-kilpaileva estäjä eikä merkittävästi estä HIV-2-käänteiskopioijaa tai solun DNA-polymeraaseja ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  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 vaikutus:* efavirensin sitoutumaton pitoisuus, joka tarvitaan villin tyypin tai tsidovudiinille vastustuskykyisten laboratorio- ja kliinisten *in vitro* -isolaattien 90–95 %:n estoon vaihteli välillä 0,46–6,8 nM lymfoblastoidisissa solulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluisissa (PBMC) ja makrofagi-/monosyytti-viljelemissä.

*Resistenssi:* efavirentsin teho soluviljelmissä sellaisia virusvariantteja vastaan, joilla on aminohapposubstituutiot paikoissa 48, 108, 179, 181 tai 236 käänteiskopioijassa tai aminohapposubstituutiot proteaasissa, oli samanlainen kuin villin tyyppin viruskantoja vastaan havaittu. 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 herkkyden menetys havaittiin sellaisia HIV-variantteja vastaan, joissa oli K103N muiden aminohapposubstituutioiden lisäksi käänteiskopioijassa.

K103N oli yleisimmin havaittu käänteiskopioijan substituutio sellaisilta potilailta otetuissa virusisolaateissa, joilla viruskuorma elpyi merkittävästi kliinisissä kokeissa, joissa tutkittiin efavirentsiä yhdessä indinaviiriin tai tsidovudiiniin + lamivudiiniin kanssa. Tämä mutaatio havaittiin 90 %:lla potilaista, jotka saivat efavirentsiä ja joilla oli virologinen vajaatoiminta. Substituutioita käänteiskopioijan kohdissa 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 tai 225 havaittiin myös, mutta pienemmällä esiintymistiheyksillä ja usein vain yhdessä K103N:n kanssa. Efavirentsiresistenssiin liittyvä käänteiskopioijan aminohapposubstituutioiden rakenne oli riippumaton muista yhdessä efavirentsin kanssa käytetyistä antiviraalisista lääkkeistä.

*Ristiresistenssi:* efavirentsin, nevirapiinin ja delavirdiinin resistenssiprofiilit soluviljelmässä osoittivat, että K103N-substituutio aiheuttaa herkkyden menetyksen kaikkia kolmea NNRTI-lääkettä kohtaan. Kaksi kolmesta tutkitusta delavirdiiniresistentistä kliinisestä isolaatista oli ristiresistenttejä efavirentsille ja sisälsi K103N-substituution. Kolmas isolaatti, jossa oli substituutio käänteiskopioijan kohdassa 236, ei ollut ristiresistentti efavirentsille.

Sellaisten efavirentsin kliinisiin tutkimuksiin rekisteröityneiden potilaiden perifeerisen veren mononukleaarisolusta saadut virusisolaatit, joilla oli todisteita hoidon epäonnistumisesta (viruskuorman elpyminen), arvioitiin NNRTI-herkkyden suhteen. Kolmetoista isolaattia, jotka aikaisemmin oli todettu efavirentsiresistenteiksi, oli myös resistenttejä nevirapiinia ja delavirdiinia kohtaan. Viidellä näistä NNRTI-resistenteistä isolaateista todettiin olevan K103N-substituutio tai valiinin vaihtuminen isoleusiiniin käänteiskopioijan kohdassa 108 (V108I). Kolme testattua efavirentsihoidon epäonnistumiseen liittyvää isolaattia pysyi herkkänä efavirentsille soluviljelmässä ja oli myös herkkä nevirapiinille ja delavirdiinille.

Efavirentsin ja proteaasimestäjäiden ristiresistenssin mahdollisuus on pieni niiden eri entsyymikohteiden vuoksi. Efavirentsin ja NRTI-lääkkeiden ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, koska niillä on eri sitoutumiskohdat kohteessa ja erilainen toimintamekanismi.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Efavirentsiä ei ole tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla, joilla on pitkälle kehittynyt HIV-infektio, eli potilailla, joiden CD4-määrät ovat  $< 50$  solua/mm<sup>3</sup>, tai proteaasimestäjillä (PI) tai NNRTI-lääkkeillä hoidetuilla potilailla. Kliininen kokemus kontrolloiduista didanosiniin tai tsalsitabiinia sisältävien yhdistelmähoitojen tutkimuksista on rajallista.

Kaksi noin vuoden kestänyttä efavirentsiä yhdessä NRTI-lääkkeiden ja/tai proteaasimestäjäiden kanssa koskenutta tutkimusta (006 ja ACTG 364), on osoittanut viruskuorman pienentymistä alle määrityksen kvantifikaatorajan ja CD4-lymfosyyttien lisääntymistä HIV-potilailla, joita ei ole aikaisemmin hoidettu antiretroviraalisella hoidolla sekä potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu NRTI-lääkkeillä. Tutkimus 020 näytti vastaavan vaikutuksen aikaisemmin NRTI-lääkkeillä hoidetuilla potilailla 24 viikon aikana. Näissä tutkimuksissa efavirentsiannos oli 600 mg kerran päivässä. Indinaviiriannos oli 1 000 mg kerran 8 tunnissa käytettynä efavirentsin kanssa ja 800 mg kerran 8 tunnissa käytettynä ilman efavirentsiä. Nelfinaviiriannos oli 750 mg annettuna kolmesti päivässä. Kaikissa näissä tutkimuksissa käytettiin NRTI-lääkkeiden vakioannoksia annettuna kerran 12 tunnissa.

*Tutkimus 006*, satunnaistettu, avoin tutkimus vertasi efavirentsiä + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirentsiä + indinaviiria indinaviiriin + tsidovudiiniin + lamivudiiniin 1 266 potilaalla, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu efavirentsillä, lamivudiinilla, NNRTI-lääkkeillä tai proteaasimestäjillä. Lähtötason CD4-solujen keskiarvo oli 341 solua/mm<sup>3</sup> ja lähtötason HIV-RNA-tason keskiarvo oli 60

250 kopiota/ml. Tehotulokset tutkimuksessa 006 sellaisten 614 potilaan alaryhmälle, joka oli ollut mukana vähintään 48 viikkoa näytetään taulukossa 2. Vastaaajamäärien analyysissä (täyttämättä jättäminen vastaa epäonnistunutta [NC = F]) potilailla, jotka lopettivat tutkimuksen varhain mistä tahansa syystä tahansa, tai joilta puuttui HIV-RNA-mittaus, jota edelsi tai seurasi mittausarvo määrittämissä rajan yläpuolella, katsottiin olevan HIV-RNA yli 50 tai yli 400 kopiota/ml puuttuvissa ajankohdissa.

**Taulukko 2: Tehotulokset tutkimuksessa 006**

		Vasteprosentti (NC = F <sup>a</sup> ), plasman HIV-RNA		Keskimääräinen muutos lähtötason CD4-solun määrästä soluja/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopiota/ml (95 % C.I. <sup>b</sup> )	< 50 kopiota/ml (95 % C.I. <sup>b</sup> )	
Hoitotyyppi <sup>d</sup>	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)

<sup>a</sup> NC = F, täyttämätön = epäonnistunut.

<sup>b</sup> C.I., luottamusväli.

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

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

Pitkän aikavälin tulokset 168 viikon tutkimuksesta 006 (160 täytti tutkimuksen EFV+IDV-hoidosta, 196 potilasta EFV+ZDV+3TC-hoidosta ja 127 potilasta IDV+ZDV+3TC-hoidosta) viittaavat vasteen kestävyteen suhteessa sellaisten potilaiden osuuteen, joilla on HIV RNA < 400 kopiota/ml, HIV RNA < 50 kopiota/ml ja suhteessa keskimääräiseen muutokseen lähtötason CD4-solun määrästä.

Tehotulokset tutkimuksille ACTG 364 ja 020 näytetään taulukossa 3. Tutkimukseen ACTG 364 osallistui 196 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasineestäjillä tai NNRTI-lääkkeillä. Tutkimukseen 020 osallistui 327 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasineestäjillä tai NNRTI-lääkkeillä. Lääkärit saivat muuttaa potilaan NRTI-hoitoa tutkimusta aloitettaessa. Vastaaajaosuudet olivat suurimmat potilailla, jotka vaihtoivat NRTI-hoitoa.

**Taulukko 3: Tehotulokset tutkimuksista ACTG 364 ja 020**

Tutkimusnumero; hoitoaika	n	Vasteprosentti (NC = F <sup>a</sup> ), plasman HIV-RNA				Keskimääräinen muutos lähtötason CD4-solun määrästä	
		%	(95 % C.I. <sup>c</sup> )	%	(95 % C.I.)	solua/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Tutkimus ACTG 364; 48 viikkoa		< 500 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml			
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	-	-	107	(17,9)

EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	-	-	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	-	-	94	(13,6)
Tutkimus 020; 24 viikkoa			< 400 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml		
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, täyttämätön = epäonnistunut.

<sup>b</sup> EFV, efavirensi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri; NRTI, nukleosidikäanteiskopioijan estäjä; NFV, nelfinaviiri.

<sup>c</sup> C.I., luottamusväli vastanneiden potilaiden osuudelle.

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

-, ei suoritettu.

#### *Pediatriset potilaat:*

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

**Imeytyminen:** Efavirensin plasmapitoisuuksien korkeimmat arvot 1,6–9,1  $\mu\text{M}$  saavutettiin 5 tunnin kuluttua yksittäisestä suun kautta annetusta 100–1 600 mg:n annoksesta terveille vapaaehtoisille. Annokseen liittyviä lisäyksiä  $C_{\text{max}}$ - ja AUC-arvoissa havaittiin enintään 1 600 mg:n annoksille; lisäykset olivat suhteellisia pienempiä, mikä viittaa heikentyneeseen imeytymiseen suuremmilla annoksilla. Aika suurimpiin plasmapitoisuuksiin (3–5 tuntia) ei muuttunut useiden annosten jälkeen ja vakaat plasmapitoisuudet saavutettiin 6–7 päivässä.

HIV-infektiosta kärsivillä potilailla vakaassa tilassa keskimääräinen  $C_{\text{max}}$ , keskimääräinen  $C_{\text{min}}$ , ja keskimääräinen AUC oli lineaarinen 200 mg:n, 400 mg:n, ja 600 mg:n päiväannoksilla. 35 potilaassa, jotka saivat efavirensia 600 mg kerran päivässä, vakaa  $C_{\text{max}}$  oli  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29 %) [keskimääräinen  $\pm$  S.D. (% C.V.)], vakaa  $C_{\text{min}}$  oli  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57 %) ja AUC oli  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40 %).

**Ruoan vaikutus:** Efavirensi- kalvopäällysteisten tablettien yhden 600 mg:n annoksen AUC ja  $C_{\text{max}}$  terveillä vapaaehtoisilla kasvoi 28 % (90 % CI: 22–33 %) ja 79 % (90 % CI: 58–102 %) otettuna rasvapitoisen aterian kanssa suhteessa tyhjään vatsaan otetun annoksen lukuihin (katso kohta 4.4).

**Jakautuminen:** Efavirensi sitoutuu voimakkaasti (noin 99,5–99,75 %) ihmisen plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiiniin. HIV-1-kärsivillä potilailla (n = 9), jotka ottivat efavirensia 200–600 mg kerran päivässä vähintään kuukauden, aivo-selkäydinnesteen pitoisuudet olivat 0,26–1,19 % (keskimäärin 0,69 %) vastaavista plasmapitoisuuksista. Tämä osuus on noin 3 kertaa suurempi kuin ei proteiiniin sitoutuneen (vapaan) efavirensin osuus plasmassa.

**Biotransformaatio:** Tutkimukset ihmisillä ja *in vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että efavirensin pääasiassa metaboli sytokromi P450 -järjestelmä hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi, jotka edelleen glukuronoituvat. Nämä metaboliitit ovat olennaisesti passiivisia HIV-1-virusta vastaan. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP3A4 ja CYP2B6 ovat tärkeimmät isotsyymit efavirensin metaboliassa ja että se estä P450-isotsyymit 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirensi ei estänyt CYP2E1-entsyymiä ja estä CYP2D6- ja CYP1A2-entsyymit vain pitoisuuksilla, jotka olivat selvästi kliinisesti saavutettuja suurempia

Efavirensin plasmapitoisuudelle altistumista voidaan ehkä lisätä potilailla CYP2B6-isoentsyymin homosygoottisella G516T- geenimuunnoksella. Sellaisen yhteyden kliinistä merkitystä ei tunneta. Efavirensiin liittyvien haittavaikutusten suuremman esiintymistiheyden ja vaikeamman luonteen mahdollisuutta ei kuitenkaan voi sulkea pois.

Efavirensin on osoitettu olevan CYP3A4- ja CYP2B6-induktori, mistä seuraa sen oman metabolismin induktio. Tämä voi olla kliinisesti merkittävää joillakin potilailla. Terveillä vapaaehtoisilla useat 200–400 mg:n annokset päivässä 10 päivän ajan johtivat ennustettua pienempään kertymiseen (22–42 % pienempi) ja lyhyempään puoliintumisaikaan verrattuna yhden annoksen hoitoon (katso alla). Efavirensin on myös osoitettu olevan UGT1A1-induktori. Raltegraviirille (UGT1A1-substraatti) altistuminen vähenee efavirensia käytettäessä (katso kohta 4.5, taulukko 1). Vaikka *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että efavirensi estää CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymejä, on saatu kaksi ristiriitaista raporttia sekä lisääntyneestä että vähentyneestä altistumisesta näiden entsyymien substraateille otettaessa yhdessä efavirensin kanssa *in vivo*. Yhdessä ottamisen nettovaikutus on epäselvä.

**Eliminaatio:** efavirensilla on suhteellisen pitkä 52 tunnin puoliintumisaika yhden annoksen jälkeen ja 40–55 tuntia useiden annosten jälkeen. Noin 14–34 % radioaktiivisesti merkitystä efavirensiannoksesta löytyi virtsasta ja vain 1 % poistui virtsan mukana muuttumattomana efavirensinä.

**Maksan vajaatoiminta:** Yhden annoksen tutkimuksessa puoliintumisaika kahdentui yhdellä potilaalla, jolla oli vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-luokka C), mikä viittaa paljon suuremman kertymisen mahdollisuuteen. Monen annoksen tutkimus ei näyttänyt merkittävää vaikutusta efavirensin farmakokinetikkaan potilailla, jotka kärsivät lievistä maksan toimintahäiriöistä (Child–Pugh-luokka A), vertailuryhmään verrattuna. Tiedot eivät riittäneet sen määrittämiseksi, vaikuttaako

kohtalainen tai vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-luokka B tai C) efavirentsin farmakokinetiikkaan.

*Sukupuoli, rotu, iäkkäät potilaat:* vaikka rajalliset tiedot viittaavat siihen, että naispuolisilla samoin kuin aasialaisilla ja Tyynenmeren saarten potilailla voi olla suurempi altistus efavirentsille, heillä ei näytä olevan pienempää vastustuskykyä efavirentsin suhteen. Iäkkäillä potilailla ei ole suoritettu farmakokineettisiä tutkimuksia.

#### *Pediatriset potilaat*

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

**Taulukko 4: Efavirentsin (kapseli / ripottelu) ennakoidut farmakokineettiset parametrit vakaassa tilassa HIV-tartunnan saaneilla pediatrisilla potilailla**

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirentsi ei ollut mutageeninen tai klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuuden määrittelyissä.

Efavirentsi aiheutti sikiön resorptioita rotilla. Epämuodostumia havaittiin 3:lla 20 sikiöstä/vastasyntyneestä efavirentsilla hoidetuilla jaavanmakakeilla, joille annettiin annoksia, joiden seurauksena efavirentsin plasmapitoisuudet olivat samanlaisia kuin ihmisillä havaitut. Anekefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä kielen liikakasvua todettiin yhdellä sikiöllä, mikro-oftalmiaa toisella ja suulakihalkio kolmannella. Efavirentsilla hoidetuilla rotilla ja kaneilla ei havaittu epämuodostumia.

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

Karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin maksan ja keuhkojen kasvainten lisääntymistä naarashiirillä mutta ei uroshiirillä. Kasvainten muodostusmekanismia ja mahdollista merkitystä ihmisille ei tunneta.

Karsinogeenisuustutkimuksissa uroshiirillä, uros- ja naarashiiret olivat negatiivisia. Vaikka karsinogeenista potentiaalia ihmisillä ei tunneta, nämä tiedot viittaavat siihen, että efavirentsin kliiniset hyödyt ovat painavammat kuin mahdollinen karsinogeeninen riski ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa (laatu 101) (E460)  
Matalasubstituoitu hydroksipropyyliselluloosa (LH-21)  
Laktoosimonohydraatti  
Hydroksipropyyliselluloosa (matalan viskositeetin luokka)  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Krospovidoni (tyyppi B)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Mikrokiteinen selluloosa (laatu 200) (E460)  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti

#### *Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi (tyyppi 2910) (E464)  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Efavirenz Aurobindo 600 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat läpinäkyvässä PVC-/PVdC-alumiinifolioläpipainopakkauksessa ja valkoisessa läpinäkymättömässä HDPE-pullopakkauksessa, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenisoljii.

Läpipainopakkaus: 30 ja 90 tablettia  
HDPE-pullopakkaus: 30, 90 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AurobindoPharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront  
Floriana FRN 1913  
Malta

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

31617

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.3.2018