

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 95,29 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen (9,6 x 19,2 mm) tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Efavirenz Sandozia käytetään antiviraaliseen yhdistelmähoidon aikuisilla, nuorilla ja vähintään 3 kuukauden ikäisillä ja vähintään 3,5 kg painavilla lapsilla, joilla on ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1-infektio).

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

Yhteenveto kliinisistä ja farmakodynaamisista tiedoista, ks. kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa hoito.

#### Annostus

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

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

*Aikuiset ja yli 40 kg nuoret:* Efavirentsin suositeltu annos on 600 mg päivässä suun kautta yhdistelmähoitona käänteiskopioijaentsyymiä estävien nukleosidianalogien (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs) kanssa, joko ilman proteaasimestäjäjä tai sen kanssa (ks. kohta 4.5).

Efavirenz Sandoz kalvopäällysteiset tabletit eivät sovellu alle 40 kg painaville lapsille. Muita efavirentsi-lääkemuotoja on saatavilla näille potilaille. Katso lisätietoja lapsipotilaille lääke muodoltaan sopivan efavirentsi-valmisteen valmisteyhteenvedosta.

*Annoksen säätäminen:* Jos efavirentsiä annetaan yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannos on suurennettava 400 mg:aan joka 12. tunti ja efavirentsiannosta on pienennettävä 50 % eli 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirentsin alkuperäinen annos tulisi palauttaa (ks. kohta 4.5).

Jos efavirentsiä annetaan yhdessä rifampisiin kanssa vähintään 50 kg painaville potilaille, voidaan harkita efavirentsin annoksen suurentamista tasolle 800 mg/vrk (ks. kohta 4.5), käyttämällä jotain muuta efavirentsi-lääkemuotoa.

### Erityisryhmät

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

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

*Pediatriset potilaat:* Efavirentsin turvallisuutta ja tehoa alle 3 kuukauden ikäisten tai alle 3,5 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Tabletit tulisi mielellään ottaa kokonaisina, mutta ne voidaan jakaa yhtäsuuriin annoksiin, jos annoksen sovittaminen on tarpeen tai jos potilaalla on nielemisvaikeuksia. Efavirentsi suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan. Efavirentsin ottaminen ruoan kanssa voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

Potilaat, joilla on:

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

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

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

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

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

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

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

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

Retroviruslääkityksellä saavutettavan tehokkaan virussuppression on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti residuaalista riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

### Ihottuma

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

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

### Psykiatriset oireet

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

### Hermosto-oireet

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

### Kouristukset

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

### Maksahaitat

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

#### QTc-ajan pidentyminen

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

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

#### Ruuan vaikutus

Efavirensin ottaminen ruuan kanssa saattaa lisätä efavirensialtistusta (ks. kohta 5.2) ja voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.8). Efavirensi suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

#### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea retroviruslääkkeiden yhdistelmällä annettavaa hoitoa (CART) aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunistisille taudinaiheuttajille, ja se voi aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai pahentaa oireita. Yleensä tällaisia reaktioita on havaittu ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina CART-hoidon aloittamisen jälkeen. Tärkeitä esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama verkkokalvotulehdus, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecin* (aiemmalta nimeltään *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdukseen viittaavat oireet on arvioitava ja niiden hoito on aloitettava tarvittaessa. Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu esiintyvän elpyvän immunitetin yhteydessä. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

#### Paino ja aineenvaihduntaparametrit

Paino voi nousta ja veren lipidi- ja glukoosiarvot voivat suurentua antiretroviraalisen hoidon aikana. Nämä muutokset voivat liittyä osittain taudin hoitotasapainoon ja elämäntapoihin. Lipidiarvojen kohdalla on joissakin tapauksissa näyttöä hoitovaikutuksesta, kun taas painonnousun yhteydestä mihinkään tiettyyn hoitoon ei ole vahvaa näyttöä. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannassa noudatetaan vakiintuneita HIV-potilaiden hoitosuosituksia. Lipidiarvojen häiriöt hoidetaan kliinisesti asianmukaiseen tapaan.

#### Osteonekroosi

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

#### Erityisryhmät

##### Maksasairaus

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

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Efavirentsin vaikutuksia alle 3 kuukauden ikäisillä tai alle 3,5 kg:n painoisilla lapsilla ei ole tutkittu. Efavirentsiä ei siksi pidä antaa alle 3 kuukauden ikäisille lapsille. Kalvopäällysteiset efavirentsitabletit eivät sovellu alle 40 kg painaville lapsille.

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

#### Efavirentsin sisältää natriumia ja laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

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

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

Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

#### *QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet*

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

#### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

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

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

#### *Elbasviiri/gratsopreviiri*

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

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

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

#### Muut yhteisvaikutukset

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

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

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>HIV-viruslääkkeet</b>		
<b>Proteasainestäjät</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1/100 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔* (↓9 - ↑10) C <sub>max</sub> : ↑17%* (↑8 - ↑27) C <sub>min</sub> : ↓42%* (↓31 - ↓51)	Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Jos atatsanaviiriä on käytettävä samanaikaisesti jonkin NNRTI-lääkkeen kanssa, voidaan harkita atatsanaviiri-/ritonaviiriyhdistelmän annosten suurentamista tasolle 400 mg/200 mg yhteiskäytössä efavirentsin kanssa ja potilaan tilan huolellista seuranta.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1/200 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔*/** (↓10 - ↑26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓5 - ↑26) C <sub>min</sub> : ↑12%*/** (↓16 - ↑49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöä annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirentsiä. Atatsanaviirin C <sub>min</sub> -arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2*/100 mg x 2/600 mg x 1)  *suositusannosta pienemmät annokset, samanlaisia löydöksiä on odotettavissa suositusannoksia käytettäessä.	Darunaviiri: AUC: ↓13% C <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-esto)	Efavirentsin ja darunaviiri/ritonaviiriyhdistelmän 800/100 mg x 1 samanaikainen käyttö voi johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C <sub>min</sub> -arvoon. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti darunaviirin/ritonaviirin kanssa, tulee käyttää darunaviirin/ritonaviirin annosta 600/100 mg x 2. Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta Ks. myös ritonaviiriä koskeva rivi alla.



<b>Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)</b>	<b>Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla<sup>a</sup> (mekanismi)</b>	<b>Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset</b>
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fosamprenaviiri/sakinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei suositella, sillä molempien proteaasimestäjiä pitoisuudet pienenevät todennäköisesti merkitsevästi.
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC : ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Indinaviirialtistuksen havaittiin pienenevän vastaavassa määrin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg/vrk. (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen voimakkuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalle harkitaan sekä efavirentsiä että indinaviiria sisältävää lääkitystä.  Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä käytetään indinaviirin tai indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Indinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (800 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	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 merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun indinaviiria käytettiin yhdessä ritonaviirin ja	Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.

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

<b>Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)</b>	<b>Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub> - ja C<sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla<sup>a</sup> (mekanismi)</b>	<b>Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset</b>
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2/600 mg x 1)	Ritonaviiri: Aamun AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Illan AUC: ↔ Aamun C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Illan C <sub>max</sub> : ↔ Aamun C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) <sup>b</sup> Illan C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) <sup>b</sup> Efavirentsi: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) <sup>b</sup> (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen) Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa ja maksaentsyymiarvojen suurenemista esiintyi). Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.	Jos efavirentsiä käytetään pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon, että efavirentsiin liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys saattaa suurentua mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi.
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi edellä. Efavirentsin käyttö yhdessä ainoana proteaasimestäjäjänä käytettävän sakinaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
<b>CCR5-estäjät</b>		

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Maraviroki/efavirentsi (100 mg x 2/600 mg x 1)	Maraviroki: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 - ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 - ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, ja niiden muuttuminen on epätodennäköistä.	Ks. maravirokia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.
<b>Integraasinestäjät</b>		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg kerta-annos/ -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1-induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>NRTI- ja NNRTI -lääkkeet</b>		
NRTI -lääkkeet/efavirentsi	Efavirentsilla ja NRTI -lääkkeillä ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia lamivudiinia, tsidovudiinia ja tenofoviiridisoproksiili-fumaraattia lukuun ottamatta. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä NRTI -lääkkeet metaboloituvat eri reittiä kuin efavirentsi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä tai eliminaatioreiteistä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
NNRTI -lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI -lääkkeen samanaikainen käyttö ei osoittautunut suotuisaksi tehon ja turvallisuuden kannalta, joten efavirentsin ja muiden NNRTI -lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		

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

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

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

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



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

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
<b>Malarialääkkeet</b>		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan/600 mg kerran vuorokaudessa)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % Dihydroartemisiini: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiiniin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malarialääkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos/ 600 mg x 1)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakonin/proguaniilin ja efavirentsin yhteiskäyttöä pitää välttää.
<b>LIIKAHAPPOISUUSLÄÄKKEET</b>		
Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidi/efavirentsi (30 ml kerta-annos/400 mg kerta-annos) Famotidiini/efavirentsi (40 mg kerta-annos /400 mg kerta-annos)	Sen paremmin alumiini-/magnesiumhydroksidiantasidit kuin famotidiinikaan eivät vaikuttaneet efavirentsin imeytymiseen.	Efavirentsin käyttö samanaikaisesti mahan pH:ta muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti vaikuta efavirentsin imeytymiseen.
<b>ANKSIOLYYTIT</b>		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

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

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	käytetään samanaikaisesti efavirentsin kanssa.	
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg x 2/600 mg x 1)	Efavirentsin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkitsevässä määrin. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että valproiinihapon farmakokinetiikka ei muutu kliinisesti merkitsevässä määrin.	Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa. Potilaiden epilepsian hoitotasapainoa tulee seurata.
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoiduvat yksinomaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä ja metaboliareiteistä kuin efavirentsi.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
<b>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI -lääkkeet)</b>		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1/600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 -induktio)	Sertraliiniannoksen mahdollinen suurentaminen on toteutettava kliinisen vasteen perusteella. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg x 1/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili (ts. voimakas CYP2D6-estovaikutus) on samankaltainen	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	kuin paroksetiinillakin, joten voidaan olettaa, että myöskään fluoksetiinilla ei ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	
<b>Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä</b>		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (depotmuotoinen) /600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6:n induktio)	Bupropioniannoksen suurentaminen toteutetaan kliinisen vasteen perusteella, mutta bupropionin suurinta suositeltua annosta ei pidä ylittää. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
<b>ANTIHIISTAMIINIT</b>		
Setiritsiini/efavirentsi (10 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Setiritsiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET</b>		
<b>Kalsiuminestäjät</b>		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1/600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26)	Diltiatseemiannoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitseväenä.	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Kalsiuminestäjien annoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
<b>LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET</b>		
<b>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</b>		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1/600 mg x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. atorvastatiini valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Pravastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. pravastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) Simvastatiinihappo:	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. simvastatiinin

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

<b>Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)</b>	<b>Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla<sup>a</sup> (mekanismi)</b>	<b>Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset</b>
Injektiot: depomedroksiprogesteroni-asettaatti (DMPA)/efavirentsi (150 mg kerta-annos DMPA:ta lihakseen)	3 kk pituisessa lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja MPA:n farmakokinetiikassa efavirentsiä sisältävää antiretrovirushoitoa käyttävien ja tällaista lääkitystä käyttämättömien henkilöiden välillä. Myös toiset tutkijat saivat samankaltaisia tuloksia, joskin plasman MPA -pitoisuuksissa oli toisessa tutkimuksessa enemmän vaihtelua. Efavirentsiä ja DMPA:ta käyttävien henkilöiden plasman progesteronipitoisuudet pysyivät molemmissa tutkimuksissa pieninä, sopien ovulaation estymiseen.	Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, joten hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Implantaatti: etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreelialtistuksen pieneneminen on todennäköistä (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu satunnaisia etonogestreelin ehkäisytehon pettämissä efavirentsille altistuneilla potilailla.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressanttialtistus todennäköisesti pienenee (CYP3A4-induktio). Kyseiset immunosuppressantit eivät todennäköisesti vaikuta efavirentsi-altistukseen.	Kyseisten immunosuppressanttien annoksia tulee ehkä muuttaa. On suositeltavaa seurata immunosuppressanttien pitoisuuksia tarkoin vähintään 2 viikon ajan (kunnes pitoisuudet vakiintuvat) efavirentsihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.
<b>OPIOIDIT</b>		



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

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

<sup>b</sup> 95 % luottamusväli.

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Katso alla sekä kohta 5.3. Efavirentsiä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila sitä vaadi. Hedelmällisessä iässä oleville naisille pitää tehdä raskaudesta ennen efavirentsihoidon aloittamista.

*Ehkäisy miehillä ja naisilla*

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

### Raskaus

Seitsemässä retrospektiivisessä raportissa on kuvattu hermostoputken sulkeutumishäiriötä vastaavia löydöksiä, mukaan lukien meningomyelosee. Kaikissa näissä tapauksissa äidit altistuivat efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (pois lukien efavirentsiä kiinteänä kombinaationa sisältävät tablettivalmisteet). Lisäksi kiinteänä kombinaationa efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoproksiilifumaraattia sisältävillä tableteilla on raportoitu kaksi tapausta (yksi prospektiivinen ja yksi retrospektiivinen), joihin liittyi hermostoputken sulkeutumishäiriötä vastaavia tapahtumia. Näiden tapausten syy-yhteyttä efavirentsin käyttöön ei ole osoitettu ja niiden syytekijä on tuntematon. Koska hermostoputken sulkeutumishäiriö syntyy sikiönkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (aikana jolloin hermostoputki sulkeutuu), tämä mahdollinen riski koskisi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana efavirentsilille altistuneita naisia.

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

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

### Imetys

Efavirentsin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirentsin vaikutuksesta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei ole riittävästi tietoa. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava efavirentsihoidon ajaksi. Suositusten mukaan HIV-positiivisten äitien ei tulisi lainkaan imettää HIV:n tartuttamisen välttämiseksi.

### Hedelmällisyys

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

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

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Efavirentsia on tutkittu yli 9000 potilaalla. 1008 aikuispotilaan joukossa, jolle kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa annettiin efavirentsia 600 mg päivässä yhdessä proteaasinestäjän ja/tai NRTI-lääkkeen kanssa, useimmin ilmoitetut vähintään keskivaikeat haittavaikutukset, joita oli raportoitu vähintään 5%:lla potilaista,

olivat ihottuma (11,6%), huimaus (8,5%), pahoinvointi (8,0%), päänsärky (5,7%) ja väsymys (5,5%). Huomattavimmat efavirensihoidon yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat ihottuma ja hermosto-oireet. Hermosto-oireet ilmaantuvat tavallisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja yleensä ne häviävät ensimmäisten 2-4 viikon jälkeen. Vaikeita iho-reaktoita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea, psykiatrisia haittavaikutuksia mukaan lukien vaikeaa masennusta, itsemurhia, psykoosityypistä käyttäytymistä, sekä kouristuskohtauksia on raportoitu efavirensihoitoa saavilla potilailla. Efavirens Sandozin ottaminen ruoan kanssa saattaa lisätä efavirensialtistusta ja voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.4).

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

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

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

melko harvinainen	agitaatio, amnesia, ataksia, koordinaatiokyvyn muutokset, kouristukset, ajattelun poikkeavuudet, <i>vapina</i> †
<b>Silmät</b>	
melko harvinainen	näön hämärtyminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
melko harvinainen	<i>tinnitus</i> ‡, kierto huimaus
<b>Verisuonisto</b>	
melko harvinainen	<i>punoitus</i> †
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
yleinen	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
melko harvinainen	haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	
yleinen	kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)*, kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)*, kohonnut gamma-glutamylitransferaasi (GGT)*
melko harvinainen	akuutti maksatulehdus
harvinainen	<i>maksan vajaatoiminta</i> ‡, *
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
hyvin yleinen	ihottuma (11.6%)*
yleinen	kutina
melko harvinainen	erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*
harvinainen	<i>allerginen valoihottuma</i> †
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
melko harvinainen	gynekomastia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
yleinen	väsytys

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

Tiettyjen hättävähäikutusten kuvaus

### Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta

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

‡ Näitä haittavaikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta 16 kliinisessä lääketutkimuksessa efavirensihoitoa saavilla potilailla niiden ei ole raportoitu olevan lääkeaineesta johtuvia. Esiintymistiheysluokka "harvinainen" on määritelty arvioidun 95 % luottamusvälin ylärajan perusteella, kun tapahtumien määrä näissä kliinisissä lääketutkimuksissa oli 0 efavirensihoitoa saavilla potilailla (n=3 969).

### *Ihottuma*

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

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

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

### *Psykiatriset oireet*

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

	Efavirensiyhdistelmä (n=1008)	Vertailuhoito (n=635)
- vaikea masennus	1.6%	0.6%
- itsemurha-ajatukset	0.6%	0.3%
- ei-fataalit itsemurhayritykset	0.4%	0%
- aggressiivinen käyttäytyminen	0.4%	0.3%
- paranoidiset reaktiot	0.4%	0.3%
- maaniset reaktiot	0.1%	0%

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

### *Hermosto-oireet*

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa usein ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat mm: huimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaali unet. Kohtalaisesta voimakkaisiin vaihtelevia

hermosto-oireita esiintyi 19 %:lla potilaista (voimakkaita 2 %:lla) kun taas verrokeilla määrä oli 9 % (voimakkaita 1 %). Kliinisissä tutkimuksissa 2 % potilaista, jotka saivat efavirensihoitoa, keskeytti hoidon näiden oireiden takia.

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä*

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea CART-hoitoa aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunisti-infektioille. Myös autoimmuunisairauksista (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmentyä vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

#### *Osteonekroosi*

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

#### *Poikkeavat laboratorioarvot:*

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

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

#### *Aineenvaihduntaparametrit*

Paino voi nousta ja veren lipidi- ja glukoosipitoisuudet saattavat suurentua antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

## Pediatriset potilaat

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

## Muut erityisryhmät

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Efavirensi-yliannostusta tulisi hoitaa oireenmukaisesti, johon kuuluu elintoimintojen ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Lääkehiiltä voidaan antaa imeytymättömän efavirensin poistamiseksi.

Efavirensiyliannostukselle ei ole erityistä antidootia. Koska efavirensi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, dialyysihoito ei todennäköisesti poista lääkettä mainittavassa määrin verestä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

## Vaikutusmekanismi

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

### Sydämen elektrofysiologia

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

### Antiviraalinen aktiivisuus

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

### Resistenssi

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

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

### Ristiresistenssi

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

Efavirentsilla tehtäviin kliinisiin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla, joilla näkyi merkkejä hoidon epäonnistumisesta (viruskuorman kimmovaste), arvioitiin PBMC:stä eristettyjen virusisolaattien herkkyyttä NNRTI-lääkkeille. Aiemmin efavirentsille resistenteiksi kuvatut 13 isolaattia olivat resistentejä myös nevirapiinille ja delavirdiinille. Viidellä näistä NNRTI-lääkkeille resistenteistä isolaateista havaittiin käänteiskopioijaentsyymissä K103N-substituutio tai valiinin korvautuminen isoleusiinilla kohdassa 108 (V108I).



Kolme efavirentsihoidon epäonnistumisen jälkeen tutkittua isolaattia olivat edelleen herkkiä efavirentsille soluviljelmässä ja ne olivat myös herkkiä nevirapiinille ja delavirdiinille.

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

### Kliininen teho

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

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

1266 potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet efavirentsiä, lamivudiinia, NNRTI-lääkkeitä ja proteaasineestäjiä, osallistui randomoituun, avoimeen tutkimukseen (*tutkimus 006*), jossa efavirentsiä + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirentsiä + indinaviiria verrattiin indinaviiriin + tsidovudiiniin + lamivudiiniin. Lähtötason keskimääräinen CD4-solumäärä oli 341 solua/mm<sup>3</sup> ja lähtötason HIV-RNA-määrä 60250 kopiota/ml. Tutkimuksen 006 tehokkuustulokset 614 potilaan ryhmästä, jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 48 viikkoa, on esitetty taulukossa 2. Vasteprosenttien analyysissä (the non-completer equals failure analysis [NC = F]) puuttuviksi HIV-RNA-arvoiksi katsottiin yli 50 tai yli 400 kopiota/ml tutkimuksen jostakin syystä varhain lopettaneilla potilailla tai potilailla, joilta puuttui HIV-RNA-määritys, kun puuttuvaa mittausarvoa edelsi tai sen jälkeen oli saatu määrittymisen mittausrajan yläpuolella oleva arvo.

**Taulukko 2: Tehokkuustulokset tutkimuksessa 006**

	n	Vasteprosentit (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA		Lähtötason CD4- soluarvon muutoskeski- arvo solua/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopiota/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 kopiota/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	
Hoito- ohjelma <sup>d</sup>		48 viikkoa	48 viikkoa	48 viikkoa
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12.3)

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

<sup>b</sup> C.I., luottamusväli

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

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

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

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

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

Tutkimus nro/ Hoito-ohjelmat <sup>b</sup>	n	%	Vasteprosentti (NC = F <sup>a</sup> ) Plasman HIV-RNA			Lähtötason CD4-soluarvon muutoskeskiarvo	
			(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I.)	solua/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Tutkimus ACTG 364		< 500 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml			
48 viikkoa							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17.9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21.0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13.6)
Tutkimus 020		< 400 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml			
24 viikkoa							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9.1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9.9)

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

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

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

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

---, ei suoritettu

#### Pediatriset potilaat:

A1266922-tutkimus oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin efavirensin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa virukseen, kun sitä käytettiin yhdessä didanosiinin ja emtrisitabiinin kanssa lapsipotilailla, jotka eivät olleet saaneet tai olivat saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Efavirensihoitoa sai 37 potilasta, joiden ikä oli 3 kk – 6 v (mediaani 0,7 v). Lähtötalanteessa plasman HIV-1-RNA:n mediaani oli 5,88 log<sub>10</sub>

kopiota/ml, CD4<sup>+</sup>-soluarvon mediaani 1144 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4<sup>+</sup>-solujen prosenttiosuuden mediaani 25 %. Tutkimushoidon mediaanikesto oli 132 viikkoa; 27 % potilaista keskeytti hoidon ennen viikkoa 48. Lähtöryhmien mukaisella ITT-analyysillä laskettuna yhteensä 57 % potilaista (21/37) saavutti HIV-RNA-tason < 400 kopiota/ml ja 46 % (17/37) taas HIV-RNA-tason < 50 kopiota/ml viikolla 48. CD4<sup>+</sup>-soluarvon mediaanisuurenema lähtötilanteesta viikolle 48 oli 215 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4<sup>+</sup>-solujen prosenttiosuuden mediaanisuurenema lähtötilanteesta viikolle 48 taas 6 %.

PACTG 1021 -tutkimus oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin efavirentsin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa virukseen, kun sitä käytettiin yhdessä didanosiin ja emtrisitabiinin kanssa lapsipotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Efavirentsia sai 43 potilasta, joiden ikä oli 3 kk – 21 v (mediaani 9,6 v). Lähtötilanteessa plasman HIV-1-RNA:n mediaani oli 4,8 log<sub>10</sub> kopiota/ml, CD4<sup>+</sup>-soluarvon mediaani 367 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4<sup>+</sup>-solujen prosenttiosuuden mediaani 18 %. Tutkimushoidon mediaanikesto oli 181 viikkoa; 16 % potilaista keskeytti hoidon ennen viikkoa 48. Lähtöryhmien mukaisella ITT-analyysillä laskettuna yhteensä 77 % potilaista (33/43) saavutti HIV-RNA-tason < 400 kopiota/ml ja 70 % (30/43) taas HIV-RNA-tason < 50 kopiota/ml viikolla 48. CD4<sup>+</sup>-soluarvon mediaanisuurenema lähtötilanteesta hoitoviikolle 48 oli 238 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4<sup>+</sup>-solujen prosenttiosuuden mediaanisuurenema lähtötilanteesta hoitoviikolle 48 taas 13 %.

PACTG 382 -tutkimus oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin efavirentsin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa virukseen, kun sitä käytettiin yhdessä nelfinaviirin ja NRTI-lääkkeen kanssa lapsipotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa tai olivat saaneet aiemmin NRTI-hoitoa. Efavirentsihoitoa sai 102 potilasta, joiden ikä oli 3 kk – 16 v (mediaani 5,7 v). Potilaista 87 % oli saanut aiemmin antiretroviraalista hoitoa. Lähtötilanteessa plasman HIV-1-RNA:n mediaani oli 4,57 log<sub>10</sub> kopiota/ml, CD4<sup>+</sup>-soluarvon mediaani 755 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4<sup>+</sup>-solujen prosenttiosuuden mediaani 30 %. Tutkimushoidon mediaanikesto oli 118 viikkoa; 25 % potilaista keskeytti hoidon ennen viikkoa 48. Lähtöryhmien mukaisella ITT-analyysillä laskettuna yhteensä 57 % potilaista (58/102) saavutti HIV-RNA-tason < 400 kopiota/ml ja 43 % (44/102) taas HIV-RNA-tason < 50 kopiota/ml viikolla 48. CD4<sup>+</sup>-soluarvon mediaanisuurenema lähtötilanteesta hoitoviikolle 48 oli 128 solua/mm<sup>3</sup> ja CD4<sup>+</sup>-solujen prosenttiosuuden mediaanisuurenema lähtötilanteesta hoitoviikolle 48 taas 5 %.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Ruokailun vaikutus

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

### Jakaantuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

Efavirentsin on osoitettu indusoivan entsyymejä CYP3A4 ja CYP2B6 ja näin myös omaa metaboliaansa, mikä saattaa olla kliinisesti merkityksellistä joillakin potilailla. 200-400 mg:n toistetun vuorokausiannoksen nauttiminen 10 vuorokauden ajan aiheutti terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ennustettua alhaisemman kertymisen (22-42 % alhaisempi) ja lyhyemmän terminaalisen puoliintumisajan kuin kerta-annoksen ottaminen (ks. alla). Efavirentsin on myös osoitettu indusoivan UGT1A1-entsyymiä. Raltegraviirin (UGT1A1:n substraatti) pitoisuus laskee efavirentsin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5, taulukko 1).

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

### Eliminaatio

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Sukupuoli, rotu, iäkkäät

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

### Pediatriset potilaat

Efavirentsin farmakokinetiikan parametreja vakaassa tilassa lapsipotilailla ennustettiin populaatiofarmakokinetiikan mallilla, ja ne esitetään taulukossa 4 suositusannoksia vastaavien painoluokkien mukaisesti.

**Taulukko 4: Ennakoitu efavirentsin vakaan tilan farmakokinetiikka (kapselit / siroteltavat kapselit) HIV-positiivisilla lapsipotilailla**

Paino	Annos	AUC <sub>(0-24)</sub> -keskiarvo μM·h	C <sub>max</sub> -keskiarvo μg/ml	C <sub>min</sub> -keskiarvo 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

Efavirentsiä ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeneeniseksi tavanomaisissa genotoksisuusmäärittelyissä.

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

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Kroskarmelloosinatrium  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)  
Kinoliinikeltainen alumiinilakka (E 104)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Purkki: Käytettävä 2 kuukauden kuluessa avaamisesta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

- HDPE -purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenisoljlin ja sinetöity säiliö, joka sisältää silikageeliä.
- Valkoinen, läpinäkymätön PVC/Aclar/Al -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

- Purkki: 30, 90 (3x30) tai 120 (4x30) kalvopäällysteistä tablettia.
- Läpipainopakkaus: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30469

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.08.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.12.2020