

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia.

### Apuaine, jonka 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 yhdistelmähoitoon aikuisilla, nuorilla ja vähintään 3 vuoden ikäisillä 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 proteaasinäestäjähoidon epäonnistuttua. Vaikka ristiresistenssiä efavirensin ja proteaasinäestäjien kesken ei ole dokumentoitu, tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa proteaasinäestäjään 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 jayli 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 lääkemuoдолtaan 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 rifampisiinin 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 vuoden ikäisten tai alle 13 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, jota on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### 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).

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 elektrolyytitasapainon häiriö, esim. hypokalemia tai hypomagnesemia.

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

Näitä lääkkeitä ovat:

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

Samanaikainen käyttö elbasviirin ja gratsopreviirin kanssa, sillä efavirensi todennäköisesti pienentää elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi (ks. kohta 4.5). Tämä vaikutus johtuu efavirensin aiheuttamasta CYP3A4:n tai P-gp:n induktiosta, ja se todennäköisesti johtaa elbasviirin/gratsopreviirin tuottaman virologisen vasteen häviämiseen.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Efavirensin käyttö samanaikaisesti efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän kiinteän yhdistelmävalmisteen kanssa ei ole suositeltavaa, ellei se ole tarpeen annosta säädettäessä (esim. rifampisiin kanssa).

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

Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*)-uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, kuten ei myöskään samanaikainen käyttö pratsikvanteelin kanssa (ks. kohta 4.5).

Efavirensin 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 varoitoimenpiteistä 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 lisääntynyt resistentin viruksen valikoitumisen vaara.

### Ihottuma

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

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

### Psykiatriset oireet

Efavirensihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu psykiatrisia haittavaikutuksia. Vakavien psykiatristen haittavaikutusten vaara näyttää olevan keskimääräistä suurempi potilailla, joilla on aikaisemmin ollut jokin psykiatrinen sairaus. Etenkin vakava masennus oli yleisempää potilailla, joilla on aikaisemmin todettu masennus. Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on myös raportoitu vakavaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloisuushäiriöitä, psykoosityypistä käyttäytymistä ja katatoniaa. Potilaita tulee kehottaa ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos heillä esiintyy vakavan masennuksen tai psykoosin kaltaisia oireita tai itsemurha-ajatuksia, jolloin lääkäri voi arvioida oireiden mahdollisen yhteyden efavirensin 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 efavirensia 600 mg/vrk, on todettu yleisesti mm. seuraavia haittavaikutuksia: huimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaali unet (ks. kohta 4.8). Hermosto-oireet alkavat tavallisesti ensimmäisen tai toisen hoitopäivän aikana, ja yleensä ne häviävät ensimmäisten 2 - 4 viikon jälkeen. Potilaille tulee kertoa, että mikäli näitä oireita esiintyy, ne ovat yleisiä ja ne todennäköisesti lievenevät hoidon jatkuessa eivätkä ne ole merkki myöhemmin ilmenevistä harvinaisemmista psykiatrisista oireista.

Viiveellä alkavaa neurotoksisuutta, myös ataksiaa ja enkefalopatiaa (tajunnan tason heikentymistä, sekavuutta, psykomotorista hidastumista, psykoosia, deliriumia), voi esiintyä kuukausien tai vuosien kuluttua efavirensihoidon aloittamisesta. Joitakin viiveellä alkaneita neurotoksisuustapahtumia on esiintynyt potilailla, joilla on CYP2B6-geenin polymorfismi. Kyseisiin polymorfismeihin liittyy efavirensipitoisuuden suureneminen efavirensin tavanomaisesta annostelusta huolimatta. Potilaat, joilla havaitaan vakavien neurologisten haittojen oireita ja löydöksiä, on arvioitava viipymättä, jotta voidaan arvioida, kuinka todennäköisesti haittatapahtumat johtuvat efavirensin käytöstä ja onko efavirensihoito syytä lopettaa.

### Kouristukset

Efavirensia saavilla potilailla on havaittu kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä myös anamneesissa ollut kouristustaipumusta. Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lähinnä maksassa metaboloituvia antikonvulsiveja, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia, voi olla tarpeen seurata näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Kun interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinia annettiin yhdessä efavirensin 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). Maksasyntymiarvojen 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 tyhjän vatsaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

### Elpyvän immuniteetin 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 autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu esiintyvän elpyvän immuniteetin yhteydessä. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

### Paino ja aineenvaihduntaparametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana voi esiintyä painonnousua ja veren lipidi- ja glukoosiarvojen suurenemista. 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 efavirentsilääkitystä 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 yhdistelmä-lääkitystä saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti fataaleja maksahaittoja. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaanlukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos maksasairauden pahenemista todetaan tai seerumin transaminaasit ovat pysyvästi yli 5-kertaiset normaaliarvojen ylärajaan nähden, 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.

#### *lääkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriiset potilaat*

Efavirentsin vaikutuksia alle 3 vuoden ikäisillä tai alle 13 kg:n painoisilla lapsilla ei ole tutkittu. Efavirentsiä ei siksi pidä antaa alle 3 vuoden ikäisille lapsille. Kalvopäällysteiset efavirentsitabletit eivät sovellu alle 40 kg painaville lapsille.

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

#### Efavirentz Sandoz 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 laktaasipuutos 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 terapeuttinen 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 efavirensin yhdistelmäkäytön nettovaikutus ole selvillä (ks. kohta 5.2).

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

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

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

Efavirensin samanaikainen käyttö metamsolin, joka indusoi metaboloivia entsyymejä, myös CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää, kanssa voi aiheuttaa efavirensin plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun efavirensin kanssa käytetään samanaikaisesti metamsolia; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

#### QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

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

#### Pediatriset potilaat

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).

Efavirensia ei saa antaa samanaikaisesti elbasviirin/gratsopreviirin kanssa, sillä plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuudet pienenevät todennäköisesti merkittävästi. Tämä johtuu lääkeainemetaboliaan osallistuvien entsyymien ja/tai kuljettajaproteiinien induktiosta ja johtaa todennäköisesti elbasviirin/gratsopreviirin tuottaman virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.5).

#### 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 proteaasineistäjien, muiden retroviruslääkkeiden kuin proteaasineistäjien 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 efavirentsin 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>Proteasiinestäjät</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 atatsanaviiria 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 ritonaviiria koskeva



<b>Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)</b>	<b>Vaikutukset lääketoimintaan AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla<sup>a</sup> (mekanismi)</b>	<b>Efavirentsin samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset</b>
		rivi alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fosamprenaviiri/sakinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei suositella, sillä molempien proteaasinestäjien pitoisuudet pienenevät todennäköisesti merkitsevästi.
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 - ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % Indinaviiri-altistuksen havaittiin pienenevän vastaavassa määrin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg/vrk. (CYP3A4-induktio) 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-/ritonaviirihoitoon 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	Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.

<b>Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)</b>	<b>Vaikutukset lääketerapiaan AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla<sup>a</sup> (mekanismi)</b>	<b>Efavirentsin samanaikaisesta käytöstä koskevat suositukset</b>
	<p>käytettiin yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa, sen C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo (0,33 mg/l) oli suurempi kuin historialliset C<sub>min</sub>-keskiarvot (0,15 mg/l), kun pelkkää indinaviiria käytettiin 800 mg annoksina 8 h välein. HIV-1-positiivisilla potilailla (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen verrattavissa näihin HIV-negatiivisilla vapaaehtoisilla saatuihin tietoihin.</p>	
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraali liuos/efavirentsi</p> <p>Lopinaviiri/ ritonaviiritabletit /efavirentsi</p> <p>(400/100 mg x 2 /600 mg x 1) (500/125 mg x 2 /600 mg x 1)</p>	<p>Lopinaviiriä altistus pieneni huomattavasti.</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg x 2 ilman efavirentsiä</p>	<p>Efavirentsiä käytettäessä on harkittava lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävien pehmeiden kapseleiden tai oraali liuoksen annoksen suurentamista 33 % (4 kapselia/~6,5 ml x 2 sen sijaan, että annos olisi 3 kapselia/5 ml x 2). Varovaisuutta on noudatettava, sillä tämä annosmuutos ei välttämättä riitä kaikkien potilaiden kohdalla. Lopinaviiri- /ritonaviiri-tablettien annos tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, kun niitä käytetään samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1 käytettävän efavirentsin kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.</p>

<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 samanaikais- käyttöä koskevat suositukset</b>
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.
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 pieniannoksen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.	Jos efavirentsiä käytetään pieniannoksen 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 proteaasimestäjäinä käytettävien

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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset
		sakinaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
<b>CCR5-estäjät</b>		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg x 2/600 mg x 1)	Maraviroki: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 - ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 - ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, ja niiden muuttuminen on epätodennäköistä.	Ks. maravirokia sisältävän lääkevalmisteen 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.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna (annos)	Vaikutukset lääketeitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsien samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset
NNRTI -lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI -lääkkeen samanaikainen käyttö ei osoittautunut suotuisaksi tehon ja turvallisuuden kannalta, joten efavirentsien ja muiden NNRTI -lääkkeiden samanaikaisesta käyttöä ei suositella.
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
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 efavirentsien 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 telapreviiriä 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>Simepreviirin ja efavirentsien samanaikainen käyttö pienensi merkittävästi simepreviirin pitoisuutta plasmassa, mikä</p>

<b>Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna (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>
	Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymin induktio)	johtuu efavirentsin CYP3A-induktiosta. Tämä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Simepreviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Elbasviiri/gratsopreviiri	Elbasviiri: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 %  Gratsopreviiri: AUC: ↓ 83 % C <sub>max</sub> : ↓ 87 %	Efavirentsin ja elbasviirin/gratsopreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), sillä se voi johtaa elbasviirin/gratsopreviirin tuottaman virologisen vasteen häviämiseen. Häviäminen johtuu CYP3A4:n tai P-gp:n induktion aiheuttamasta plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien merkitsevistä pienenemisestä (ks. lisätietoa elbasviirin/gratsopreviirin valmisteyhteenvedosta).
Sofosbuviiri/velpatasviiri Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri	Sofosbuviiri: C <sub>max</sub> ↑ 38 %  Velpatasviiri AUC ↓ 53 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>min</sub> ↓ 57 %  Todennäköinen: ↓ Voksilapreviiri	On todettu, että efavirentsin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa pienentää plasman velpatasviiripitoisuuksia merkitsevästi efavirentsin aiheuttaman CYP3A:n induktion vuoksi. Tämä voi johtaa velpatasviirin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen. Asiaa ei ole tutkittu, mutta on todennäköistä, että voksilapreviiriä litistys pienenee vastaavalla tavalla.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna (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
		Efavirentsin ja sofosbuviiirin/velpatasviirin tai sofosbuviiirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. lisätietoa sofosbuviiirin/velpatasviirin ja sofosbuviiirin/velpatasviirin/voksilapreviirin valmisteyhteenvetoista).
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	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
	ja klaritromysiiniä, 46 %:lle heistä kehittyi ihottumaa.	
Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
<b>Anthelminttiset aineet</b>		
Pratsikvanteeli/Efavirentsi	Odotettavissa*: AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓ *perustuu julkaistuihin tietoihin.	Pratsikvanteelin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä efavirentsin aiheuttama maksametabolian lisääntyminen johtaa plasman pratsikvanteelipitoisuuksien merkittävään laskuun ja mahdollisesti hoidon epäonnistumiseen. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, voidaan harkita pratsikvanteeliannoksen suurentamista (ks. kohta 4.4).
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1/600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 - ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 - ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4 -induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50 %, jos sitä käytetään efavirentsin kanssa. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista on harkittava, jos rifabutiinia käytetään 2 tai 3 kertaa viikossa yhdessä efavirentsin kanssa. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Potilaskohtainen siedettävyys ja virologinen vaste on otettava huomioon



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
		annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1/600 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 - ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos vähintään 50 kg painava potilas käyttää efavirentsiä rifampisiinin kanssa, suurentamalla efavirentsiannos 800 mg:aan/vrk saatetaan saavuttaa samanlainen altistus kuin käytettäessä 600 mg/vrk efavirentsiannoksia ilman rifampisiinia. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Potilaskohtainen siedettävyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiiniannosta ei tarvitse muuttaa, mukaan lukien 600 mg:n annos.
<b>Sienilääkkeet</b>		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg aina 12 h välein/600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 - ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 - ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 - ↓ 58) (ittrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-ittrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 - ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 - ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 - ↓ 60) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitsevää farmakokinetiikan muutosta.	Itrakonatsolia koskevia 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 koitua hyöty ylitä hoidon riskejä.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääketoimintaan 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
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 vorikonatsolihoito lopetetaan, on palattava aiempaan efavirentsiannokseen.
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)	Kun efavirentsiä käytetään yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannosta on suurennettava tasolle 400 mg x 2 ja efavirentsiannosta on pienennettävä 50 %, ts. tasolle 300 mg x 1. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on palattava aiempaan efavirentsiannokseen.
Flukonatsoli/efavirentsi (200 mg x 1/400 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
<b>Malerialääkkeet</b>		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan/600 mg kerran vuorokaudessa)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 %	Artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malerialääkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.

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 samanaikaisa käyttöä koskevat suositukset
	C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	
Atovakoni ja proguanilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos/ 600 mg x 1)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61) Proguanili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakonin/proguaniliin ja efavirentsin yhteiskäyttöä pitää välttää.
<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 famotidiiniin eivätkä vaikuttaneet efavirentsin imeytymiseen.	Efavirentsin käyttö samanaikaisesti mahan pH:ta muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti vaikuta efavirentsin imeytymiseen.
<b>ANKSIOLYYTIT</b>		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 - ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 - ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>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)	Annossuosituksia ei voida antaa. Vaihtoehtoisen epilepsialääkkeen käyttöä on harkittava. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.

<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 samanaikais- käyttöä koskevat suositukset</b>
	<p>C<sub>min</sub>: ↓ 47 % (↓ 41 - ↓ 53) (karbamatsipiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- induktio; efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Aktiivisen karbamatsipiiniepoksidi- metaboliitin vakaan tilan AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> eivät muuttuneet. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsipiiniannosten samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.</p>	
Fenytoini, fenobarbitaali ja muut CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialääkkeet	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fenytöiniin, fenobarbitaalin tai muiden CYP450- isoentsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialääkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti efavirentsin kanssa.	Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialääkkeen kanssa, epilepsialääkkeen pitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg x 2/600 mg x 1)	Efavirentsin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävässä määrin. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että valproiinihapon farmakokinetiikka ei muutu kliinisesti merkittävässä määrin.	Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa. Potilaiden epilepsian hoitotasapainoa tulee seurata.
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat yksinomaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna (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 samanaikaisa käyttöä koskevat suositukset
	kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä ja metaboliareiteistä kuin efavirentsi.	

### **MASENNUSLÄÄKKEET**

#### **Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI -lääkkeet)**

Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1/600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 - ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 - ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 - ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 - ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 -induktio)	Sertraliiniannoksen mahdollinen suurentaminen on toteutettava kliinisen vasteen perusteella. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg x 1/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili (ts. voimakas CYP2D6-estovaikutus) on samankaltainen kuin paroksetiinillakin, joten voidaan olettaa, että myöskään fluoksetiinilla ei ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.

#### **Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä**

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.
--	--	---

### **ANTIHIISTAMIINIT**

Setiritsiini/efavirentsi	Setiritsiini:	Kummankaan lääkevalmisteen
--------------------------	---------------	----------------------------

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna (annos)	Vaikutukset lääketerapiaan AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaisesta käytöstä koskevat suositukset
(10 mg kerta-annos/600 mg x 1)	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 - ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	annosta ei tarvitse muuttaa.

### **SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET**

#### **Kalsiumineestäjät**

Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1/600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 - ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 - ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 - ↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 - ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 - ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 - ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 - ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.	Diltiatseemiannoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiumineestäjän kanssa, kalsiumineestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Kalsiumineestäjien annoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiumineestäjän valmisteyhteenveto).

### **LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET**

#### **HMG-CoA-reduktaasin estäjät**

<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 samanaikais- käyttöä koskevat suositukset</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: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 - ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 - ↓ 58) Aktiiviset HMG-CoA- reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 - ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuta efavirentsin AUC eikä C <sub>max</sub> -arvoihin.	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. simvastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini eliminoituu lähinnä erittymällä muuttumattomassa muodossa	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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset
	ulosteeseen, joten sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	
<b>HORMONAALINEN EHKÄISY</b>		
Ehkäisytabletit: etinyyliestradioli + norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg + 0,25 mg x 1/600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 - ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 - ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 - ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 - ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 - ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 - ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 - ↓ 90) (metabolian induktio) Efavirentsi: ei kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta. Kyseisten vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Injektiot: depomedroksi-progesteroni-asetaatit (DMPA)/efavirentsi (150 mg kerta-annos DMPA:ta lihakseen)	3 kk pituisessa lääkkeitä yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja MPA:n farmakokinetikassa 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	Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, joten hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).



Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	pysyivät molemmissa tutkimuksissa pieninä, sopien ovulaation estymiseen.	
Implantaatti: etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreelialtistuksen pieneneminen on todennäköistä (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu satunnaisia etonogestreelin ehkäisytehon pettämisistä efavirentsille altistuneilla potilailla.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressanttialtistus todennäköisesti pienenee (CYP3A4-induktio). Kyseiset immunosuppressantit eivät todennäköisesti vaikuta efavirentsiäلتistukseen.	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>		
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/	Buprenorfiini:	Buprenorfiinialtistuksen

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääketoisiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla <sup>a</sup> (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset
efavirentsi	AUC: ↓ 50% Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71% Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	pienemisestä 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 kannabinoidireseptoreihin. Vääriä positiivisia virtsan kannabinoiditestituloksia on todettu joissain seulonta-analyysissä terveillä sekä HIV-infektoituneilla efavirentsiä saaneilla koehenkilöillä. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa varmistaa tulos spesifisemmällä menetelmällä, kuten kaasukromatografialla tai massaspektrometrialla.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Ehkäisy miehillä ja naisilla*

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

##### Raskaus

Efavirentsiä ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää tehdä raskaustesti ennen efavirentsihoidon aloittamista (ks. kohta 5.3). Seitsemässä retrospektiivisessä raportissa on kuvattu hermostoputken sulkeutumishäiriöitä 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, emtricitabiinia ja tenofoviirisoproksilifumaraattia 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 efavirentsille altistuneita naisia.

Heinäkuuhun 2013 mennessä retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (Antiretroviral Pregnancy Registry) oli tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (766 elävänä syntyneitä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden synnyntäisten poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyypiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirentsiä sisältämättömille hoidoille altistuneilla lapsilla.

sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5-1 tapausta 1000:tta elävänä syntynyttä kohden.

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

#### Imetys

Efavirentsin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirentsin 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 efavirentillä ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (suurin annos 100 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) eikä hoidettujen urosrottien siemennesteeseen tai jälkeläisiin (suurin annos 200 mg kahdesti vuorokaudessa). Efavirentsiä saaneiden naarasrottien jälkeläisten lisääntymiskyvyssä ei havaittu muutoksia.

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on lueteltu kohtalaisia tai sitä vaikeampia haittavaikutuksia, joita raportoitiin suositelluilla efavirentsiannoksilla tehdyissä kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (n = 1008), ja jotka olivat ainakin mahdollisesti yhteydessä hoitoon (tutkijan arvio). Taulukossa mainitaan 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> †
tuntematon	enkefalopatia
<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-glutamyyliaminiotransferaasi (GGT)*
melko harvinainen	akuutti maksatulehdus
harvinainen	<i>maksan vajaatoiminta ‡, *</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</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 hättävähäikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa; esiintymistiheys on kuitenkin määritetty 16 kliinisen lääketutkimuksen tulosten perusteella (n=3 969).

‡ Näitä hättävähäikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta 16 kliinisessä lääketutkimuksessa efavirensihoitoa saavilla potilailla niiden ei ole raportoitu olevan lääkeaineesta johtuvia. Esiintymistiheysluokka "harvinainen" on määritetty 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 johtavana. 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 kunkin edellä mainitun tapahtuman esiintyvyys vaihteli maanisten reaktioiden 0,3 %:n ja vaikean masennuksen ja itsemurha-ajatusten 2,0 %:n välillä. Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu itsemurhia, harhaluuloisuushäiriöitä, psykoosityypistä käyttäytymistä ja katatonnia.

#### *Hermosto-oireet*

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa usein ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat mm: huimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaalit unet. Kohtalaisesta voimakkaisiin vaihtelevia hermosto-oireita esiintyi 19 %:lla potilaista (voimakkaita 2 %:lla) kun taas verrokeilla määrä oli 9 % (voimakkaita 1 %). Kliinisissä tutkimuksissa 2 % potilaista, jotka saivat 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 menetelyä voidaan suositella hoidon ensimmäisinä viikkoina sekä potilailla, 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.

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu suuriin efavirensipitoisuuksiin liittyvää ataksiaa ja enkefalopatiaa, jotka ovat ilmenneet kuukausien tai vuosien kuluttua efavirensihoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *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 ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

#### *Osteonekroosi*

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

#### *Poikkeavat laboratorioarvot:*

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

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

#### *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 lapsilla useammin (kliinisessä tutkimuksessa, jossa 57 lasta sai efavirensia 48 viikon ajan, ihottumaa raportoitiin 46 %:lla lapsista) ja useammin vaikeampana (vaikeaa ihottumaa raportoitiin 5,3 %:lla lapsista) kuin aikuisilla. Asianmukaista antihistamiiniprofylaksia voidaan harkita lapsilla ennen efavirensihoidon aloittamista. Vaikka hermosto-oireita on vaikea ilmoittaa pienten lasten kohdalla, niitä esiintyy nähtävästi lapsilla harvemmin kuin aikuisilla ja ne ovat yleisesti ottaen lieviä. Tutkimuksessa, johon osallistui 57 lasta, 3,5 %:lla potilaista esiintyi keskivaikeita hermosto-oireita, pääasiassa huimausta. Yhdelläkään lapsella ei esiintynyt vaikeita oireita eikä yksikään lapsi joutunut lopettamaan hermosto-oireiden vuoksi.

## 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 antidoottia. Koska efavirensi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, dialyysihoito ei todennäköisesti poista lääkettä mainittavassa määrin verestä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Sydämen elektrofysiologia

Efavirensin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa kolmen hoidon vaihtovuoroisessa QT-tutkimuksessa, jossa sitä verrattiin vaikuttavaan lääkeaineeseen ja lumevalmisteseen kolmivaiheista kiinteän jakson (*fixed single sequence 3-period*) asetelmaa käyttäen. Tutkimuksessa oli mukana 58 tervettä tutkittavaa, joilla oli CYP2B6:n polymorfismeja. Kun efavirensia annettiin 600 mg:n vuorokausiannoksina 14 vuorokauden ajan,



niillä tutkittavilla, joilla oli CYP2B6 \*6/\*6 -genotyyppi, efavirentsin  $C_{max}$ -keskiarvo oli 2,25-kertainen verrattuna niiden tutkittavien  $C_{max}$ -keskiarvoon, joilla oli CYP2B6 \*1/\*1 -genotyyppi. Efavirentsipitoisuuden ja QTc-ajan pitenemisen välillä havaittiin positiivinen yhteys. Pitoisuuden ja QTc-ajan välisen yhteyden perusteella tutkittavilla, joilla on CYP2B6 \*6/\*6 -genotyyppi, QTc-ajan pitenemisen keskiarvo on 8,7 ms ja 90 %:n luottamusvälin yläraja on 11,3 ms, kun hoitoa on annettu 600 mg:n vuorokausiannoksina 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

#### Antiviraalinen aktiivisuus

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

#### Resistenssi

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

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

#### Ristiresistenssi

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

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

Efavirentsin ja proteaasimestäjäien 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

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

Kahdessa noin vuoden kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa (006 ja ACTG 364) käytettiin efavirensia NRTI-lääkkeisiin ja/tai 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 efavirensiannos oli 600 mg kerran päivässä, indinaviiriannos oli 1000 mg 8 tunnin välein efavirensin kanssa ja 800 mg 8 tunnin välein ilman efavirensia. Nelfinaviirin annos oli 750 mg kolmasti päivässä. NRTI-lääkettä annettiin standardiannoksina 12 tunnin välein kaikissa näistä tutkimuksista.

1266 potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet efavirensiä, lamivudiinia, NNRTI-lääkkeitä ja proteaasineestäjiä, osallistui randomoituun, avoimeen tutkimukseen (*tutkimus 006*), jossa efavirensiä + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirensiä + 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 mittauservoa edelsi tai sen jälkeen oli saatu määrityksen 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 proteaasineistäjillä eikä NNRTI-lääkkeillä. Tutkimukseen 020 otettiin 327 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasineistäjillä eikä NNRTI-lääkkeillä. Lääkärit saivat muuttaa NRTI-lääkitystä potilaiden aloittaessa tutkimuksen. Hoitovaste oli paras niillä potilailla, joiden NRTI-lääke oli vaihdettu.

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

Tutkimus nro/ Hoito-ohjelmat <sup>b</sup>	n	Vasteprosentti (NC = F <sup>a</sup> ) Plasman HIV-RNA				Lähtötason CD4-soluarvon muutoskeskiarvo	
		% (95% C.I. <sup>c</sup> )	% (95% C.I.)	solua/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )		
Tutkimus ACTG 364		< 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, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri; NRTI, nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymineistäjä; NFV, nelfinaviiri

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

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

---, ei suoritettu

#### Pediatriset potilaat:

ACTG 382 on meneillään oleva, kontrolloimaton tutkimus 57:lla aiemmin NRTI-lääkkeitä saaneella pediatrisella potilaalla (ikä 3–16 v). Tutkimuksessa arvioidaan efavirentsin farmakokinetiikkaa, antiviraalista vaikutusta ja turvallisuutta, kun valmistetta käytetään yhdistelmänä nelfinaviirin (20–30 mg/kg kolmesti vuorokaudessa) ja vähintään yhden NRTI-lääkkeen kanssa. Efavirentsin aloitusannos vastasi 600 mg:n annosta (annosta muutettiin painon perusteella lasketun ruumiinkoon mukaan). Vasteprosentti, joka perustuu NC = F -analyysiin niiden potilaiden prosentiosuudesta, joiden plasman HIV-RNA-määrä oli viikon 48 kohdalla < 400 kopiota/ml, oli 60 % (95 % lv 47–72), ja vasteprosentti, joka perustuu niiden potilaiden prosentiosuuteen, joiden plasman HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml, oli 53 % (lv 40–66). Keskimääräinen CD4-solumäärä suureni  $63 \pm 34,5$  solua/mm<sup>3</sup> lähtötilanteesta. Vasteen kesto oli samaa luokkaa kuin aikuispotilailla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Ruokailun vaikutus

Kalvopäälysteisten efavirentsitablettien 600 mg kerta-annoksen AUC- ja  $C_{max}$ -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).

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Sukupuoli, rotu, iäkkäät

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

#### Pediatriset potilaat

Kun 49 pediatriselle potilaalle annettiin 600 mg:n annosta vastaavia efavirentsiannoksia (annosta muutettiin painon perusteella lasketun ruumiinkoon mukaan), vakaan tilan  $C_{max}$ -arvo oli 14,1  $\mu\text{M}$ , vakaan tilan  $C_{min}$ -arvo oli 5,6  $\mu\text{M}$  ja AUC-arvo oli 216  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . Efavirentsin farmakokinetiikka pediatrisilla potilailla oli samankaltainen kuin aikuisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Efavirentsiä ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi 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 efavirentsi-pitoisuuden 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)  
Kinoliinikehittäin 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 pakkauskoot**

- HDPE -purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenisoljuri 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**

22.06.2023

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Efavirenz Sandoz 600 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

### Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 95,29 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett.

Gul, filmdragerad, kapselformad tablett (9,6 x 19,2 mm) med brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Efavirenz Sandoz är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus 1- (hiv-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn i åldern 3 år och äldre.

Efavirenz Sandoz är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad hiv-infektion, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm<sup>3</sup> eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande Efavirenz Sandoz.

För en sammanfattning av klinisk och farmakodynamisk information, se avsnitt 5.1.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling ska initieras av läkare som har erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

#### Dosering

Efavirenz Sandoz måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

För att förbättra toleransen för biverkningar i nervsystemet rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).



*Vuxna och ungdomar över 40 kg:* Rekommenderad dos av efavirenz i kombination med en nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 600 mg peroralt en gång dagligen.

Efavirenz Sandoz filmdragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg. För dessa patienter finns andra efavirenzformuleringar. Läs produktresumén för lämpliga formuleringar för dosering till barn.

*Dosanpassning:* Om efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg var 12:e timme och dosen för efavirenz måste minskas med 50 %, dvs. till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz (se avsnitt 4.5).

Om efavirenz ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer bör en dosökning för efavirenz till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5) med användning av en annan efavirenzformulering.

#### Särskilda patientgrupper

*Nedsatt njurfunktion:* Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1 % av en efavirendos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt leverfunktion:* Patienter med lindrig leversjukdom kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av efavirenz. Patienter ska övervakas noggrant med avseende på dosberoende biverkningar, speciellt avseende symtom i nervsystemet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

*Pediatrisk population:* Säkerhet och effekt av efavirenz hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitten 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### Administreringsätt

Tabletterna ska helst tas hela men kan delas i lika stora doser om dosjustering är nödvändig eller vid sväljsvårigheter.

Efavirenz bör intas på fastande mage. Administrering av efavirenz med mat kan leda till en högre förekomst av biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) eftersom konkurrens om CYP3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Patienter med:

- en familjehistoria av plötslig död eller medfödd förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogram, eller som har något annat kliniskt tillstånd som är känt för att förlänga QTc-intervallet.

- en historia med symtomatiska hjärtarytmier eller med kliniskt relevant bradykardi eller med hjärtsvikt med minskad ejektionsfraktion i vänster kammare.
- svåra störningar i elektrolytbalans, t ex hypokalemi eller hypomagnesemi.

Patienter som tar läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (proarytmika).

Dessa läkemedel inkluderar:

- antiarytmika av klass IA och III,
- neuroleptika, antidepressiva medel,
- vissa antibiotika, inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol och triazol antimykotika,
- vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- vissa antimalariamedel,
- metadon.

Samtidig administrering av elbasvir/grazoprevir på grund av de förväntade signifikanta minskningarna i plasmakoncentrationerna av elbasvir och grazoprevir (se avsnitt 4.5). Denna effekt beror på en induktion av CYP3A4 eller P-gp av efavirenz och förväntas leda till uteblivet virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av hiv eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Resistent virusisolat utvecklas snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nya antiretrovirala medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till risken för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat rekommenderas inte såvida det inte behövs för dosjustering (till exempel med rifampicin).

Samtidig behandling med glekaprevir/pibrentasvir och efavirenz kan ge signifikant minskade plasmakoncentrationer av glekaprevir och pibrentasvir och leda till minskad behandlingseffekt. Samtidig behandling med glekaprevir/pibrentasvir och efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte, liksom kombinationen med prazikvantel (se avsnitt 4.5).

Vid ordination av läkemedel tillsammans med efavirenz ska motsvarande produktresumé konsulteras.

Effektiv viral suppression med antiretroviralbehandling har visat sig avsevärt minska risken för sexuell överföring, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Åtgärder för att hindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Om användning av ett antiretroviralt medel i en kombinationsterapi avbryts på grund av misstänkt intolerans bör man allvarligt överväga att samtidigt avbryta användning av alla antiretrovirala medel. Användningen av alla antiretrovirala medel bör återupptas samtidigt, när symtomen på intolerans har försvunnit. Intermittent monoterapi med efterföljande återinsättning av antiretrovirala medel är inte tillrådligt på grund av ökad risk för selektion av resistent virus.

### Utslag

Lindriga till måttliga hudutslag har rapporterats i kliniska studier med efavirenz. Dessa försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra toleransen och påskynda resolution av hudutslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1 % av de patienter som behandlats med efavirenz. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens–Johnsons syndrom var cirka 0,1 %. Efavirenzbehandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinneengagemang eller feber. Om efavirenzbehandlingen avslutas ska avbrytande av behandlingen med andra antiretrovirala medel också övervägas för att förhindra utveckling av resistent virus (se avsnitt 4.8).

Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande hudreaktion (t ex Stevens–Johnsons syndrom) i samband med annan NNRTI.

### Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var svår depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om svår depression, död genom självmord, vanföreställningar, psykosliknande beteende och katatoni. Om patienter upplever symtom som svår depression, psykos eller självmordstankar bör de rådask att genast kontakta sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

### Symtom i nervsystemet

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömkärlighet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Symtom i nervsystemet uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2–4 veckorna. Patienterna bör informeras att om dessa vanliga symtom uppträder, förbättras de sannolikt vid fortsatt behandling och är inte ett tecken på senare mer sällsynta psykiska symtom.

Sent uppträdande neurotoxicitet, inklusive ataxi och encefalopati (nedsatt medvetandegrad, förvirring, långsammare psykomotorik, psykos, delirium) kan uppträda månader till år efter påbörjad behandling med efavirenz. En del händelser med sent uppträdande neurotoxicitet har förekommit hos patienter med CYP2B6 genetisk polymorfism, vilket är relaterat till förhöjda nivåer av efavirenz trots standarddosering av efavirenz. Patienter som uppvisar tecken och symtom på allvarliga neurologiska biverkningar ska utvärderas omgående för att bedöma möjligheten för att dessa händelser kan vara relaterade till användning av efavirenz samt huruvida det är befogat att avsluta behandlingen med efavirenz.

### Konvulsioner

Konvulsioner har observerats hos patienter som får efavirenz, vanligtvis i samband med att konvulsioner funnits med i anamnesen. Hos patienter som samtidigt får antikonvulsiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras i levern, såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital, kan plasmanivåerna behöva följas regelbundet. I en interaktionsstudie minskade karbamazepinkoncentrationerna i plasma när karbamazepin gavs tillsammans med efavirenz (se avsnitt 4.5). Försiktighet måste iaktas hos alla patienter med konvulsioner i anamnesen.

### Leverpåverkan

Ett fåtal rapporter om leversvikt, efter godkännande av läkemedlet, inträffade hos patienter utan tidigare leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer (se avsnitt 4.8). Uppföljning av leverenzymvärden bör övervägas hos patienter utan någon tidigare leverdysfunktion eller andra riskfaktorer.

### QTc-förlängning

QTc-förlängning har observerats vid användning av efavirenz (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Överväg alternativ till efavirenz vid samtidig administrering av ett läkemedel med en känd risk för Torsade de Pointes eller vid administrering till patienter med högre risk för Torsade de Pointes.

### Effekt av mat

Administrering av efavirenz tillsammans med mat kan öka exponeringen för efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad frekvens av biverkningar (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att efavirenz intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunreakivering, men den rapporterade tiden till debut är varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in.

### Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. När det gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande uppföljning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

### Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunosuppression, högt kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-infektion och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterna bör rådas att söka läkare ifall de får ledvärk och -smärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

### Särskilda populationer

#### *Leversjukdom*

Efavirenz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eftersom det finns otillräckligt med data för att utvärdera om dosjustering är nödvändig. På grund av omfattande cytokrom P450-medierad metabolism av efavirenz och begränsad klinisk erfarenhet måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt symtom i nervsystemet. Laboratorietester för utvärdering av leverfunktionen bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

Säkerheten och effekten av efavirenz har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Patienter med tidigare existerande

leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom eller om bestående förhöjda serumtransaminasvärden på mer än 5 gånger normalvärdets övre gräns föreligger, krävs att fördelarna med fortsatt efavirenzbehandling vägs mot de potentiella riskerna för signifikant levertoxicitet. Hos sådana patienter ska man överväga om behandlingen ska tillfälligt eller helt avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med andra läkemedel som associeras med levertoxicitet rekommenderas också kontroll av leverenzymmer. Om samtidig behandling med andra antivirala medel mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel.

#### *Njurinsufficiens*

Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1 % av en efavirenzdos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.2). Erfarenhet av patienter med svår njursvikt saknas, varför noggrann övervakning med avseende på säkerheten rekommenderas i denna population.

#### *Äldre patienter*

Antalet äldre patienter som utvärderats vid kliniska studier är otillräckligt för att avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

#### *Pediatrik population*

Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 års ålder. Filmdragerade efavirenztabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg.

Utslag rapporterades hos 26 av 57 barn (46 %) som behandlats med efavirenz under en period om 48 veckor och var allvarliga hos tre patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

#### Efavirenz Sandoz innehåller natrium och laktos

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som är substrat till dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz.

Efavirenz är också en hämmare av CYP3A4 *in vitro*. Teoretiskt kan efavirenz därför initialt öka exponeringen för CYP3A4-substrat och försiktighet är befogat med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (se avsnitt 4.3). Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9. Hämning har dock även observerats *in vitro* och nettoeffekten när det ges i kombination med substrat till dessa enzymer är inte klarlagd (se avsnitt 5.2).

Exponeringen för efavirenz kan ökas när det ges tillsammans med läkemedel (t.ex. ritonavir) eller mat (t.ex. grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktiviteten.

Substanser eller växtbaserade preparat (t.ex. extrakt av *Ginkgo biloba* och johannesört) som inducerar dessa enzymer kan ge minskade plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av johannesört är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av efavirenz och metamizol, som inducerar metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4, kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av efavirenz och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iaktas när metamizol och efavirenz administreras samtidigt.

Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

#### QT-förlängande läkemedel

Efavirenz är kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel såsom: antiarytmika av klass IA och III, neuroleptika och antidepressiva medel, vissa antibiotika inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol och triazol antimykotika, vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, vissa antimalariamedel och metadon (dessa läkemedel kan orsaka förlängt QTc-intervall och torsades de pointes) (se avsnitt 4.3).

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

#### Kontraindicerad samtidig behandling

Efavirenz ska inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) då hämning av metabolismen av dessa kan leda till allvarliga livshotande händelser (se avsnitt 4.3).

Efavirenz ska inte administreras med elbasvir/grazoprevir på grund av de förväntade signifikanta minskningarna i plasmakoncentrationerna av elbasvir och grazoprevir, som orsakas av induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner och som förväntas leda till uteblivet virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir (se avsnitt 4.5).

#### Johannesört (*Hypericum perforatum*)

Samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerad. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan sjunka vid samtidig användning av johannesört beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder johannesört, avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavirenznivåer. Efavirenznivåerna kan öka när användningen av johannesört upphör och dosen efavirenz kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan kvarstå i minst två veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

#### Andra interaktioner

Interaktioner mellan efavirenz och proteashämmare, andra antiretrovirala medel utöver proteashämmare och andra icke-antiretrovirala läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning indikeras med "↑", minskning med "↓" och ingen ändring med "↔"). 90 % eller 95 % konfidensintervall visas inom parentes, om uppgift om detta finns. Studierna utfördes på friska individer om inget annat anges.

**Tabell 1: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel hos vuxna**

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTI-INFJEKTIVA MEDEL</b>		
<b>Virushämmande medel mot hiv</b>		
<b>Proteashämmare</b>		

<b>Läkemedel i terapigrupsordning (dos)</b>	<b>Effekt på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns<sup>a</sup> (mekanism)</b>	<b>Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz</b>
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓9 - ↑10) C <sub>max</sub> : ↑17 %* (↑8 - ↑27) C <sub>min</sub> : ↓42 %* (↓31 - ↓51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med en NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir,
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓10 - ↑26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓5 - ↑26) C <sub>min</sub> : ↑12 %*/** (↓16 - ↑49) (CYP3A4-induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning av C <sub>min</sub> för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse.	till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, och patienten bör följas noga.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen*/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)  *lägre än rekommenderade doser; liknande förändringar förväntas vid rekommenderade doser.	darunavir: AUC: ↓13 % C <sub>min</sub> : ↓31 % C <sub>max</sub> : ↓15 % (CYP3A4-induktion).  efavirenz: AUC: ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑15 % (CYP3A4-hämning).	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimalt C <sub>min</sub> för darunavir. Om efavirenz ska tas i kombination med darunavir/ritonavir, bör regimen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se även raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg två gånger dagligen/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

<b>Läke medel i terapigrupsordning (dos)</b>	<b>Effekt på läke medelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns<sup>a</sup> (mekanism)</b>	<b>Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz</b>
fosamprenavir/sakvinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓31 % (↓8 - ↓47) C <sub>min</sub> : ↓40 % En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen. (CYP3A4-induktion). Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs.  Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	indinavir: 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> efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometrisk medelvärde för C <sub>min</sub> för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos hiv-1-infekterade patienter (n = 6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	Se även raden om ritonavir nedan.



<b>Läke medel i terapigrupsordning (dos)</b>	<b>Effekt på läke medelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns<sup>a</sup> (mekanism)</b>	<b>Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz</b>
<p>lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz</p> <p>lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz</p> <p>(400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)</p> <p>(500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)</p>	<p>Betydande minskning av lopinavirexponeringen.</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30–40 %</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: Liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz</p>	<p>Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33 % (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.</p>
<p>nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)</p>	<p>nelfinavir: AUC: ↑20 % (↑8 - ↑34) C<sub>max</sub>: ↑21 % (↑10 - ↑33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.</p>
<p>ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)</p>	<p>ritonavir: Morgon-AUC: ↑18 % (↑6 - ↑33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C<sub>max</sub>: ↑24 % (↑12 - ↑38) Kvälls-C<sub>max</sub>: ↔ Morgon-C<sub>min</sub>: ↑42 % (↑9 - ↑86)<sup>b</sup> Kvälls-C<sub>min</sub>: ↑24 % (↑3 - ↑50)<sup>b</sup> efavirenz: AUC: ↑21 % (↑10 - ↑34) C<sub>max</sub>: ↑14 % (↑4 - ↑26) C<sub>min</sub>: ↑25 % (↑7 - ↑46)<sup>b</sup> (hämmning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad</p>	<p>När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade biverkningar beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.</p>

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	(till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med sakvinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
<b>CCR5-antagonister</b>		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓45 % (↓38 - ↓51) C <sub>max</sub> : ↓51 % (↓37 - ↓62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, inga förändringar förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
<b>Integrashämmare</b>		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/ -)	raltegravir: AUC: ↓36 % C <sub>12</sub> : ↓21 % C <sub>max</sub> : ↓36 % (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir.
<b>NRTI och NNRTI</b>		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofovir- disoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliserar via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och elimineringsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz och en annan NNRTI.
<b>Virushämmande medel mot hepatit C</b>		
boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	boceprevir AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 %  efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A4-induktion – effekt på boceprevir) *0–8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning av uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning av uppskattat medelvärde av kvoten.	Dalvärdeskoncentrationen i plasma för boceprevir minskade när det administrerades tillsammans med efavirenz. Det kliniska resultatet för denna observerade minskning av dalvärdeskoncentrationen för boceprevir har inte utvärderats direkt.
telaprevir/efavirenz (1 125 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	telaprevir (jämfört med 750 mg var 8:e timme): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 till ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 till ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 till ↓ 34 %) efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 till ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 till ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 till ↓ 19) (CYP3A-induktion av efavirenz)	Om efavirenz ges tillsammans med telaprevir, bör telaprevir 1 125 mg var 8:e timme användas.
simeprevir/efavirenz (150 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 till ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 till ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 till ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en	Samtidig användning av simeprevir och efavirenz resulterade i signifikant minskade plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A-induktion av efavirenz. Detta kan leda till utebliven behandlingseffekt för

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	≤ 20 % minskning av uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning av uppskattat medelvärde av kvoten (CYP3A4-enzyminduktion)	simeprevir. Samtidig användning av simeprevir och efavirenz rekommenderas inte.
elbasvir/grazoprevir	<p>elbasvir: AUC: ↓54 % C<sub>max</sub>: ↓45 %</p> <p>grazoprevir: AUC: ↓83 % C<sub>max</sub>: ↓87 %</p>	Samtidig administrering av efavirenz och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) eftersom det kan leda till förlust av virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir. Denna förlust beror på signifikanta minskningar i plasmakoncentrationerna av elbasvir och grazoprevir orsakade av induktion av CYP3A4 eller P-gp (se produktresumén för elbasvir/grazoprevir för ytterligare information).
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	<p>sofosbuvir: C<sub>max</sub> ↑38 %</p> <p>velpatasvir AUC ↓53 % C<sub>max</sub> ↓47 % C<sub>min</sub> ↓57 %</p> <p>Förväntad: ↓ voxilaprevir</p>	Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil och sofosbuvir/velpatasvir har visat sig väsentligt minska plasmakoncentrationerna av velpatasvir på grund av CYP3A-induktion av efavirenz. Detta kan resultera i utebliven terapeutisk effekt av velpatasvir. Även om det inte studerats, förväntas en liknande minskning av exponeringen av voxilaprevir. Samtidig administrering av efavirenz och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte (se produktresumén för sofosbuvir/velpatasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir för ytterligare information).
Glekaprevir/pibrentasvir	↓glekaprevir ↓pibrentasvir	Samtidig användning av glekaprevir/pibrentasvir och

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		efavirenz kan ge signifikant minskade plasmakoncentrationer av glekaprevir och pibrentasvir och leda till minskad behandlingseffekt. Samtidig behandling med glekaprevir/pibrentasvir och efavirenz rekommenderas inte. Se produktresumén för glekaprevir/pibrentasvir för mer information.
<b>Antimikrobiella medel</b>		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓39 % (↓30 - ↓46) C <sub>max</sub> : ↓26 % (↓15 - ↓35) Klaritromycins 14-hydroximetabolit: AUC: ↑34 % (↑18 - ↑53) C <sub>max</sub> : ↑49 % (↑32 - ↑69) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑11 % (↑3 - ↑19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46 % av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t.ex. azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
<b>Antelmintiska medel</b>		
Prazikvantel/Efavirenz	Förväntat*: AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓ *baserat på publicerade data.	Samtidig användning av efavirenz med prazikvantel rekommenderas inte på grund av en signifikant minskning av plasmakoncentrationer av prazikvantel, med risk för behandlingssvikt på grund av ökad levermetabolism av efavirenz. Om kombinationen är nödvändig kan en ökad dos

Läke medel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läke medelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidsintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		av prazikvantel övervägas (se avsnitt 4.4).
<b>Antimykobakteriella medel</b>		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓38 % (↓28 - ↓47) C <sub>max</sub> : ↓32 % (↓15 - ↓46) C <sub>min</sub> : ↓45 % (↓31 - ↓56) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓12 % (↓24 - ↑1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50 % vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör övervägas när en dosjustering görs (se avsnitt 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓26 % (↓15 - ↓36) C <sub>max</sub> : ↓20 % (↓11 - ↓28) C <sub>min</sub> : ↓32 % (↓15 - ↓46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin hos patienter som väger 50 kg eller mer kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin, inklusive 600 mg.
<b>Antimykotiska medel</b>		
itakonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itakonazol: AUC: ↓39 % (↓21 - ↓53) C <sub>max</sub> : ↓37 % (↓20 - ↓51) C <sub>min</sub> : ↓44 % (↓27 - ↓58) (sänkta itakonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion). Hydroxiitakonazol: AUC: ↓37 % (↓14 - ↓55)	Eftersom inget råd om dos för itakonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	C <sub>max</sub> : ↓35 % (↓12 - ↓52) C <sub>min</sub> : ↓43 % (↓18 - ↓60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓50 % C <sub>max</sub> : ↓45 % (UDP-G-induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/400 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓77 % C <sub>max</sub> : ↓61 % efavirenz: AUC: ↑44 % C <sub>max</sub> : ↑38 %	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50 %, dvs. till 300 mg en gång dagligen.
vorikonazol/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓7 % (↓23 - ↑13) * C <sub>max</sub> : ↑23 % (↓1 - ↑53) * efavirenz: AUC: ↑17 % (↑6 - ↑29) ** C <sub>max</sub> : ↔** * jämfört med enbart 200 mg vorikonazol två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg efavirenz en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
<b>Malariamedel</b>		
artemeter/lumefantrin/ efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser på 4 tabletter i 3 dagar/600 mg en gång dagligen)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 %	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i en minskad antimalariaeffekt bör försiktighet iaktas när efavirenz ges tillsammans med artemeter/lumefantrin.

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	C <sub>max</sub> : ↔ efavirenz AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	
atovakvon och proguanilhydroklorid/efavirenz (250/100 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61) proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Samtidig användning av atovakvon/proguanil med efavirenz bör undvikas.
<b>SYRAREDCERANDE MEDEL</b>		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikonantacida/efavirenz (30 ml engångsdos/400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/400 mg engångsdos)	Varken aluminium-/magnesiumhydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz och läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
<b>ÅNGESTDÄMPANDE MEDEL</b>		
lorazepam/efavirenz (2 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 - ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
warfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins eller acenokumarols plasmakoncentration och effekt kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin eller acenokumarol.
<b>ANTIKNVULSIVA MEDEL</b>		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 - ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 - ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 - ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 - ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativ antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationen av karbamazepin bör följas regelbundet.



Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	efavirenzkoncentrationer: CYP3A4- och CYP2B6- induktion) AUC vid steady-state, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub> för den aktiva karbamazepinopoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns inga data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som metaboliseras via CYP450- isoenzymer	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som metaboliseras via CYP450- isoenzymer när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som metaboliseras via CYP450- isoenzymer bör koncentrationerna av det antikonvulsiva medlet följas regelbundet.
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin uteslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och elimineringsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>ANTIDEPRESSIVA MEDEL</b>		
<b>Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)</b>		
sertralín/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralín: AUC: ↓39 % (↓27 - ↓50) C <sub>max</sub> : ↓29 % (↓15 - ↓40) C <sub>min</sub> : ↓46 % (↓31 - ↓58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑11 % (↑6 - ↑16)	Dosökningar av sertralín bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs. en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>Noradre nalin och dopaminåterupptags hämmare</b>		
bupropion/efavirenz [150 mg engångsdos (fördröjd frisättning)/600 mg en gång dagligen]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) hydroxibupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Dosökningar av bupropion bör anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen för bupropion bör inte överskridas. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
<b>ANTI HISTAMINER</b>		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel
<b>KARDIOVASKULÄRA MEDEL</b>		
<b>Kalciumantagonister</b>		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 - ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 - ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 - ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 - ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52)	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	efavirenz: AUC: ↑11 % (↑5 - ↑18) C <sub>max</sub> : ↑16 % (↑6 - ↑26) C <sub>min</sub> : ↑13 % (↑1 - ↑26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som metaboliseras via CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för respektive kalciumantagonist).
<b>LIPIDSÄNKANDE MEDEL</b>		
<b>HMG CoA-reduktashämmare</b>		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓43 % (↓34 - ↓50) C <sub>max</sub> : ↓12 % (↓1 - ↓26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓35 % (↓13 - ↓40) C <sub>max</sub> : ↓13 % (↓0 - ↓23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓4 % (↓0 - ↓31) C <sub>max</sub> : ↓47 % (↓9 - ↓51) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓34 % (↓21 - ↓41) C <sub>max</sub> : ↓20 % (↓2 - ↓26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumén för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓40 % (↓26 - ↓57) C <sub>max</sub> : ↓18 % (↓59 - ↑12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumén för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓69 % (↓62 - ↓73) C <sub>max</sub> : ↓76 % (↓63 - ↓79) simvastatinsyra: AUC: ↓58 % (↓39 - ↓68) C <sub>max</sub> : ↓51 % (↓32 - ↓58) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare:	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumén för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	AUC: ↓60 % (↓52 - ↓68) C <sub>max</sub> : ↓62 % (↓55 - ↓78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkar inte efavirenz AUC eller C <sub>max</sub> -värden.	
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
Orala: etinylestradiol + norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓8 % (↑14 - ↓25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓64 % (↓62 - ↓67) C <sub>max</sub> : ↓46 % (↓39 - ↓52) C <sub>min</sub> : ↓82 % (↓79 - ↓85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓83 % (↓79 - ↓87) C <sub>max</sub> : ↓80 % (↓77 - ↓83) C <sub>min</sub> : ↓86 % (↓80 - ↓90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Injektion: depo- medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läke medel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läke medelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidenstervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Minskad exponering för etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Immunosuppressiva medel som metaboliseras via CYP3A4 (som ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering för immunosuppressiva medel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering av det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
<b>OPIOIDER</b>		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35–100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓52 % (↓33 - ↓66) C <sub>max</sub> : ↓45 % (↓25 - ↓59) (CYP3A4-induktion) I en studie med hiv-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades med i genomsnitt 22 % för att lindra abstinenssymtomen.	Samtidig användning med efavirenz ska undvikas på grund av risken för QTc-förlängning (se avsnitt 4.3).
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓50 % norbuprenorfin: AUC: ↓71 %	Trots minskningen i buprenorfinexponering uppvisade ingen patient utsättningssymtom.

Läke medel i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läke medelnivåer Genomsnittlig procentuell ändring av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

<sup>a</sup> 90 % konfidensintervall om inget annat anges.

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall.

*Andra interaktioner:* Efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva provresultat för cannabinoider i urin hos icke-infekterade och hiv-infekterade personer som fått efavirenz har rapporterats med vissa screeningtester. Bekräftande testning med mer specifika metoder såsom gaskromatografi/masspektrometri rekommenderas i dessa fall.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### *Antikonceptionsmedel för män och kvinnor*

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (t.ex. perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt 4.5). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz.

##### Graviditet

Efavirenz ska inte användas under graviditet, såvida inte patientens kliniska tillstånd kräver sådan behandling. Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in (se avsnitt 5.3).

Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrörsdefekt, inklusive meningomyelocele, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) som innefattar händelser som överensstämmer med neuralrörsdefekt har rapporterats med fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den gemensamma nämnaren är inte känd. Eftersom neuralrörsdefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk, kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter, avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret (APR, Antiretroviral Pregnancy Registry). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz som i hiv-negativ kontrollgrupp. Incidensen av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5 till 1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster till efavirenzbehandlade apor (se avsnitt 5.3).

##### Amning

Efavirenz har visats utsöndras i bröstmjölk. Det finns inte tillräcklig information gällande effekterna av efavirenz hos nyfödda/spädbarn. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med

efavirenz. Det rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ska amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv.

#### Fertilitet

Effekten av efavirenz på hanars och honors fertilitet hos råttor har endast utvärderats vid systemiska exponeringar som är desamma eller lägre än de som uppnås hos människa när man ger rekommenderade doser av efavirenz. I dessa studier försämrade inte efavirenz parning eller fertilitet hos han- och honrättor (doser upp till 100 mg/kg två gånger dagligen) och påverkade inte sperma eller avkomma hos behandlade hanrättor (doser upp till 200 mg, två gånger dagligen). Reproduktionsförmågan hos avkomma från honrättor som fått efavirenz påverkades inte.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Efavirenz kan ge yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och/eller somnolens. Patienterna bör instrueras att undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa symtom.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårighetsgrad rapporterat hos minst 5 % av patienterna hudutslag (11,6 %), yrsel (8,5 %), illamående (8,0 %), huvudvärk (5,7 %) och trötthet (5,5 %). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och symtom i nervsystemet. Symtom i nervsystemet börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2–4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens–Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av Efavirenz Sandoz tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen under långtidsbehandling med kombinationsläkemedel innehållande efavirenz har utvärderats i en kontrollerad klinisk studie (006) i vilken patienterna gavs antingen efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medianperiod 180 veckor), efavirenz + indinavir (n = 415, medianperiod 102 veckor) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medianperiod 76 veckor). Långtidsbehandling med efavirenz i denna studie förknippades inte med någon ny säkerhetsproblematik.

##### Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med åtminstone möjligt samband med behandlingen (baserat på forskarens utvärdering), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns listade med kursiv stil. Frekvensen definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Metabolism och nutrition	

vanliga	hypertriglyceridemi*
mindre vanliga	hyperkolesterolemi*
<b>Psykiska störningar</b>	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, <i>psykos</i> †, suicidförsök, suicidtankar*, katatoni*
sällsynta	<i>vanföreställning</i> †, <i>neuros</i> †, <i>fullbordat självmord</i> †*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	<i>cerebellära koordinations- och balansrubbnings</i> †, störd uppmärksamhet (3,6 %), yrsel (8,5 %), huvudvärk (5,7 %), somnolens (2,0 %)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, <i>tremor</i> †
ingen känd frekvens	encefalopati
<b>Ögon</b>	
mindre vanliga	dimsyn
<b>Öron och balansorgan</b>	
mindre vanliga	<i>tinnitus</i> †, vertigo
<b>Blodkärl</b>	
mindre vanliga	<i>blodvallning</i> †
<b>Magtarmkanalen</b>	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>	
vanliga	förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)*



	förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)*
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	leversvikt‡,*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
mycket vanliga	utslag (11,6 %)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens–Johnsons syndrom*
sällsynta	fotoallergisk dermatit†
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
mindre vanliga	gynekomasti
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
vanliga	trötthet

\*, †, ‡ Se avsnitt *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Information rörande övervakning efter godkännande

† Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännande av läkemedlet, frekvenserna bestämdes utifrån data från 16 kliniska studier (n = 3 969).

‡ Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet men rapporterades inte som läkemedelsrelaterade händelser för efavirenzbehandlade patienter i 16 kliniska studier. Frekvenskategorin ”sällsynta” definierades baserat på ett övre uppskattat gränsvärde av det 95%-iga konfidensintervallet för 0 händelser givet antalet personer som behandlats med efavirenz i dessa kliniska studier (n = 3 969).

#### *Utslag*

I kliniska studier fick 26 % av patienterna, behandlade med 600 mg efavirenz, hudutslag jämfört med 17 % av patienterna som behandlades i kontrollgrupper. Hudutslag ansågs behandlingsrelaterade hos 18 % av patienterna behandlade med efavirenz. Svåra utslag förekom hos mindre än 1 % av patienterna behandlade med efavirenz och 1,7 % avbröt behandlingen på grund av utslag. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens–Johnsons syndrom var cirka 0,1 %.

Utslagen är vanligen lindriga till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund

av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

Erfarenheten av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med andra antiretrovirala medel i NNRTI-klassen är begränsad. Rapporterade fall av återkommande utslag efter byte från nevirapin- till efavirenzbehandling, primärt baserat på retrospektiva kohortdata från publicerad litteratur, varierar mellan 13 % och 18 %, vilket är jämförbart med antalet som observerats hos patienter behandlade med efavirenz i kliniska studier. (Se avsnitt 4.4.)

### *Psykiska symtom*

Allvarliga psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. I kontrollerade studier var frekvensen av specifika allvarliga psykiska händelser:

	Efavirenz i kombinationsterapi (n = 1 008)	Kontrollregim (n = 635)
- svår depression	1,6 %	0,6 %
- självmordstankar	0,6 %	0,3 %
- självmordsförsök utan dödlig utgång	0,4 %	0 %
- aggressivt beteende	0,4 %	0,3 %
- paranoida reaktioner	0,4 %	0,3 %
- maniska reaktioner	0,1 %	0 %

Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar med en frekvens av de ovanstående biverkningarna på mellan 0,3 % för maniska reaktioner och 2,0 % för både svår depression och självmordstankar. Efter godkännande av läkemedlet har det också förekommit rapporter om död genom självmord, vanföreställningar, psykosliknande beteende och katatoni.

### *Symtom i nervsystemet*

Frekvent rapporterade biverkningar i kliniska kontrollerade studier innefattade, men var inte begränsade till: yrsel, sömnlöshet, somnolens, nedsatt koncentrationsförmåga och onormal drömmaktivitet. Symtom i nervsystemet med måttlig till svår intensitet upplevdes av 19 % (svår 2,0 %) av patienterna jämfört med 9 % (svår 1 %) av patienterna som behandlades med kontrollregimer. I kliniska studier avbröt 2 % av patienterna som behandlades med efavirenz behandlingen på grund av sådana symtom.

Symtom i nervsystemet börjar vanligen under behandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2–4 veckorna. I en studie på icke-infekterade frivilliga var mediantiden till debut av ett representativt symtom i nervsystemet efter dosering 1 timme och median för duration var 3 timmar. Symtom i nervsystemet kan inträffa oftare när efavirenz tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom och rekommenderas under behandlingens första veckor och till patienter med kvarstående symtom (se avsnitt 4.2). Minskning eller uppdelning av den dagliga dosen har inte visat sig ge någon fördel. Analyser av långtidsdata visade att efter 24 veckors behandling var incidensen av nydebuterade symtom i nervsystemet hos patienter behandlade med efavirenz likartade med de i kontrollgruppen.

Ataxi och encefalopati som är relaterade till höga nivåer av efavirenz och som uppträder flera månader upp till flera år efter påbörjad behandling med efavirenz har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

### *Leversvikt*

Ett fåtal rapporter om leversvikt, efter godkännande av läkemedlet, innefattande fall hos patienter utan tidigare leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer, karakteriserades av snabb utveckling som, i vissa fall, ledde till transplantation eller död.

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

#### *Osteonekros*

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

#### *Avvikande laboratorievärden:*

Leverenzym: Förhöjningar av ASAT och ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iaktogs hos 3 % av 1 008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5–8 % efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5 % efter långtidsbehandling). Förhöjningar av GGT till mer än fem gånger över ULN iaktogs hos 4 % av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5–2 % av patienterna behandlade med kontrollregimer (7 % av patienter behandlade med efavirenz och 3 % av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjt GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1 % av patienterna i varje behandlingsgrupp studien på grund av gall- eller leverproblem.

Amylas: I den kliniska studien visade en subgrupp på 1 008 patienter en asymtomatisk förhöjning av serumamylasnivå som var 1,5 gånger större än den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 10 % av patienter behandlade med efavirenz och hos 6 % av patienter behandlade med kontrollbehandling. Den kliniska betydelsen av asymtomatisk förhöjning av serumamylas är inte känd.

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med dem som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (i en klinisk studie inkluderande 57 barn som fick efavirenz under en period om 48 veckor rapporterades utslag hos 46 %) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (svåra utslag rapporterades hos 5,3 % av barnen). Profylax med lämpliga antihistaminer före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas. Även om centralnervösa symtom är svåra för yngre barn att rapportera verkar de vara mindre vanliga hos barn, och de var generellt lindriga. I studien med 57 barn upplevde 3,5 % av patienterna centralnervösa symtom av måttlig intensitet, framför allt yrsel. Inget barn hade svåra symtom eller behövde avbryta behandlingen på grund av centralnervösa biverkningar.

#### Andra särskilda patientgrupper

*Leverenzym hos hepatit B- eller C-dubbelinfekterade patienter*: Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och

84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikroppspositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13 % av de efavirenzbehandlade patienterna och hos 7 % av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20 % av patienterna i efavirenz-grupperna och 7 % av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3 % av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2 % av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Några patienter som oavsiktligt tagit 600 mg två gånger dagligen har rapporterat ökade symtom i nervsystemet. En patient fick ofrivilliga muskelsammandragningar.

Behandling av överdosering med efavirenz bör bestå av allmänt understödjande åtgärder inkluderande kontroll av vitala tecken och observation av patientens kliniska status. Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta avlägsnandet av ej absorberat efavirenz. Det finns ingen specifik antidot mot en överdos av efavirenz. Eftersom efavirenz är högradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys i väsentlig grad avlägsnar signifikanta mängder från blodet.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk. Icke nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas.

ATC-kod: J05AG03

#### Verkningsmekanism

Efavirenz är en NNRTI av hiv-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant hiv-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, placebokontrollerad, fixerad enskild sekvens, crossover QT-studie över tre perioder med tre behandlingar hos 58 friska frivilliga berikade med CYP2B6 polymorfism. Genomsnittligt  $C_{max}$  för efavirenz hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 \*6/\*6 efter administrering av en 600 mg daglig dos i 14 dagar var 2,25 gånger högre än genomsnittligt  $C_{max}$  som observerades hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 \*1/\*1.

Ett positivt samband mellan koncentrationen av efavirenz och QTc-förlängning observerades.

Baserat på förhållandet mellan koncentration och QTc, var den genomsnittliga QTc-förlängningen och 90% konfidensintervalls övre gräns 8,7 ms och 11,3 ms hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 \*6/\*6 efter administrering av 600 mg daglig dos under 14 dagar (se avsnitt 4.5).

#### Antiviral aktivitet

Den koncentration av obundet efavirenz som krävs för 90 till 95 % hämning av vild-typsisolat eller zidovudin-resistenta laboratorieodlade och kliniska isolat *in vitro* varierade mellan 0,46 till 6,8 nM i lymfoblastoida cell-linjer, perifera mononukleära blodceller (PBMC) och makrofag/monocyt-kulturer.

#### Resistens

Effekten av efavirenz i cellkulturer mot virala varianter med aminosyrasubstitutioner vid position 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyrasubstitutioner i proteas var jämförbar med dem som sågs på vild-typstammar. De enstaka substitutioner som ledde till mest uttalad resistens mot efavirenz i cellkultur motsvarar en leucin-till-isoleucin-ändring vid position 100 (L100I, 17- till 22-faldig resistens) och en lysin-till-asparagin vid position 103 (K103N, 18- till 33-faldig resistens). Mer än 100-faldig nedsättning av känslighet observerades hos hiv-varianter som uttryckte K103N förutom andra aminosyrasubstitutioner i RT.

K103N var den oftast observerade RT-substitutionen i virala isolat från patienter som fick en signifikant reboundeffekt av virusmängden under kliniska studier av efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denna mutation observerades hos 90 % av patienterna med virologisk svikt under behandling med efavirenz. Substitutioner vid RT-position 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 observerades också, men med lägre frekvens och ofta endast i kombination med K103N. Mönstret för aminosyrasubstitutioner i RT associerade med resistens mot efavirenz var oberoende av andra antivirala läkemedel som användes i kombination med efavirenz.

#### Korsresistens

Korsresistensprofiler för efavirenz, nevirapin och delavirdin i cellkultur visade att K103N-substitutionen ger förlust av känslighet för alla tre NNRTI. Två av tre delavirdin-resistenta kliniska isolat som undersöktes var korsresistenta mot efavirenz och innehöll K103N-substitutionen. Ett tredje isolat som bar på en substitution vid position 236 av RT var inte korsresistent mot efavirenz.

Virala isolat tagna från PBMC hos patienter i kliniska studier med efavirenz, vilka visade belägg för behandlingssvikt (rebound av virusmängd) utvärderades med avseende på känslighet för NNRTI. Tretton isolat som tidigare karakteriserats som efavirenzresistenta var också resistenta mot nevirapin och delavirdin. Fem av dessa NNRTI-resistenta isolat befanns ha K103N eller en valin-till-isoleucin-substitution vid position 108 (V108I) i RT. Tre av isolaten som testades efter behandlingssvikt med efavirenz var fortsatt känsliga för efavirenz i cellkultur och var också känsliga för nevirapin och delavirdin.

Risken för korsresistens mellan efavirenz och proteashämmare är låg på grund av de olika målenzymerna som är inblandade. Risken för korsresistens mellan efavirenz och NRTI är låg på grund av att de har olika målbindningsställen och olika verkningsmekanismer.

#### Klinisk effekt

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad hiv-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler <50 celler/mm<sup>3</sup>, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsad.

Två kontrollerade studier (006 och ACTG 364) med cirka ett års duration med efavirenz i kombination med NRTI och/eller proteashämmare, har visat en reduktion i virusmängd till under detektionsnivå och ökade CD4-lymfocyter hos tidigare obehandlade och hos NRTI-erfarna hiv-infekterade patienter. I 020-studien visades liknande effekt hos NRTI-erfarna patienter under 24 veckor. I dessa studier var dosen av efavirenz 600 mg en

gång dagligen; dosen av indinavir var 1 000 mg var 8:e timme i kombination med efavirenz och 800 mg var 8:e timme vid användning utan efavirenz. Dosen av nelfinavir var 750 mg givet tre gånger dagligen. Standarddoser av NRTI givna var 12:e timme användes i samtliga av dessa studier.

*Studie 006*, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärdet för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm<sup>3</sup> och medelvärdet för hiv-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 2. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven hiv-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade hiv-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

**Tabell 2: Effektdata för studie 006**

Behandlingsregimer <sup>d</sup>	n	Responsfrekvens (NC=F <sup>a</sup> ) hiv-RNA i plasma		Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från <i>baseline</i> celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		<400 kopior/ml (95 % C.I. <sup>b</sup> )	<50 kopior/ml (95 % C.I. <sup>b</sup> )	
		48 veckor	48 veckor	48 veckor
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, avbruten behandling = terapivikt.

<sup>b</sup> C.I., konfidensintervall.

<sup>c</sup> S.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Långtidsresultat av studie 006 (160 patienter fullgjorde studien med behandlingen EFV+IDV, 196 patienter med EFV+ZDV+3TC och 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) vid 168 veckor antyder varaktigt svar vad gäller andelen patienter med hiv-RNA <400 kopior/ml, hiv-RNA <50 kopior/ml och vad gäller genomsnittlig förändring från ingångsvärdet av CD4-cellantal.

Effektdata för studierna ACTG 364 och 020 visas i tabell 3. Till studie ACTG 364 rekryterades 196 patienter som hade behandlats med NRTI men inte med PI eller NNRTI. Till studie 020 rekryterades 327 patienter som hade behandlats med NRTI men inte med PI eller NNRTI. Läkare var tillåtna att ändra sina patienters NRTI-behandling vid påbörjad studie. Responsfrekvensen var högst hos de patienter vars NRTI-behandling byttes.

**Tabell 3: Effektdata för studie ACTG 364 och studie 020**

	Responsfrekvens (NC = F <sup>a</sup> ) hiv-RNA i plasma		Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>baseline</i>

Studienummer/ behandlingsregimer <sup>b</sup>	n	%	(95 % C.I. <sup>c</sup> )	%	(95 % C.I.)	celler/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Studie ACTG 364			<500 kopior/ml			<50 kopior/ml	
48 veckor							
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)
Studie 020			<400 kopior/ml			<50 kopior/ml	
24 veckor							
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, avbruten behandling = terapivikt.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> C.I., konfidensintervall för andel av patienter med svar.

<sup>d</sup> S.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

---, ej utfört.

### Pediatrisk population

ACTG 382 är en pågående icke-jämförande studie på 57 NRTI-erfarna pediatriska patienter (3–16 år) för att karakterisera farmakokinetik, antiviral aktivitet och säkerhet av efavirenz i kombination med nelfinavir (20–30 mg/kg tre gånger dagligen) och ett eller flera NRTI-läkemedel. Initialdosen av efavirenz motsvarade en dos om 600 mg (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt). Responsfrekvensen, baserat på NC = F-analys av procentandelen patienter som hade plasmanivåer av hiv-RNA på < 400 kopior/ml vid 48 veckor var 60 % (95 % KI 47, 72) och 53 % (KI 40, 66) baserat på procentandel av patienterna med plasmanivåer av hiv-RNA på < 50 kopior/ml. Medelvärdet av antalet CD4-celler ökade med  $63 \pm 34,5$  celler/mm<sup>3</sup> från utgångsläget. Varaktigheten av terapivaret liknade den som setts hos vuxna patienter.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Maximal plasmakoncentration för Efavirenz på 1,6-9,1 µM uppnåddes 5 timmar efter tillförsel av peroral engångsdoser på 100 mg till 1 600 mg till icke-infekterade frivilliga. Dosrelaterade ökning i C<sub>max</sub> och AUC sågs för doser upp till 1 600 mg. Ökningarna var mindre än proportionella, vilket tyder på minskad absorption vid högre doser. Tiden till maximal plasmakoncentration (3-5 timmar) ändrades inte vid multipeldosering och steady-state plasmakoncentrationer uppnåddes inom 6-7 dagar.

Hos hiv-infekterade patienter var genomsnittlig C<sub>max</sub>, genomsnittlig C<sub>min</sub> och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C<sub>max</sub>  $12,9 \pm 3,7$  µM (29 %) [genomsnitt ± S.D. (% C.V.)], steady-state C<sub>min</sub>  $5,6 \pm 3,2$  µM (57 %), och AUC  $184 \pm 73$  µM·timme (40 %).

### Påverkan av föda

Hos icke-infekterade frivilliga ökade AUC och C<sub>max</sub> efter en engångsdos om 600 mg efavirenz filmdragerade tabletter med 28 % (90 % konfidensintervall: 22–33 %) respektive 79 % (90 % konfidensintervall: 58–102 %), då den gavs med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta (se avsnitt 4.4).

### Distribution

Efavirenz är högradigt bundet (cirka 99,5-99,75 %) till humana plasmaproteiner, företrädesvis albumin. Hos hiv-1-infekterade patienter (n = 9) som fick efavirenz 200 till 600 mg en gång dagligen i minst en månad var koncentrationen i cerebrospinalvätskan mellan 0,26 och 1,19 % (genomsnitt 0,69 %) av motsvarande plasmakoncentration. Detta förhållande är ungefär 3-faldigt högre än den icke proteinbundna (fria) fraktionen av efavirenz i plasma.

### Metabolism

Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av cytokrom P450-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är så gott som inaktiva mot hiv-1. *In vitro*-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isoenzymer som huvudsakligen står för efavirenzmetabolismen, och att efavirenz hämmar P450-isoenzymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro*-studier hämmade efavirenz inte CYP2E1 och hämmade CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över dem som erhöles kliniskt.

Efavirenz plasmakoncentration kan öka hos patienter med homozygot G516T, den genetiska varianten av isoenzym CYP2B6. Den kliniska innebörden av ett sådant samband är okänd. Risken för en ökad frekvens samt allvarlighetsgrad av efavirenzrelaterade biverkningar kan dock inte uteslutas.

Efavirenz har visat sig inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism, vilket kan vara kliniskt relevant för vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200–400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulering än den förväntade (22-42 % lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med en engångsdos (se nedan). Efavirenz har även visat sig inducera UGT1A1. Exponering av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskar i närvaro av efavirenz (se avsnitt 4.5, tabell 1).

Även om *in vitro* data tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, finns motsägende rapporter med både ökad och minskad exponering av substrat till dessa enzymer när de ges tillsammans med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten av samtidig administrering är inte klarlagd.

### Eliminering

Efavirenz har en relativt lång terminal halveringstid på åtminstone 52 timmar efter engångsdoser och 40-55 timmar efter multipla doser. Cirka 14-34 % av en radiomärkt dos av efavirenz återfanns i urinen och mindre än 1 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat efavirenz.

### Nedsatt leverfunktion

I en engångsdosstudie fördubblades halveringstiden hos den enda patienten med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), vilket tyder på möjligheten av en mycket högre ackumuleringsgrad. En flerdosstudie visade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) jämfört med kontrollgruppen. Det fanns inte tillräckliga data för att kunna bestämma om måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C) påverkar farmakokinetiken för efavirenz.

### Kön, ras, äldre

Trots att begränsade data tyder på att kvinnor, liksom patienter från Asien och Stillahavs-området, kan exponeras i högre grad för efavirenz, verkar toleransen inte vara lägre för efavirenz. Farmakokinetiska studier har inte gjorts på äldre.

### Pediatrisk population

Hos 49 pediatriska patienter som erhållit motsvarande en dos om 600 mg efavirenz (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt) var steady-state  $C_{max}$  14,1  $\mu$ M, steady-state  $C_{min}$  5,6  $\mu$ M och AUC 216  $\mu$ M•timme. Farmakokinetiken för efavirenz hos pediatriska patienter var jämförbar med den hos vuxna.



### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsstudier.

Efavirenz inducerade fetala resorptioner hos råttor. Missbildningar observerades hos 3 av 20 foster/nyfödda från efavirenzbehandlade cynomolgusapor som gavs doser som resulterade i plasmakoncentrationer av efavirenz jämförbara med de som erhöles hos människa. Anencefali och unilateral anoftalmi med sekundär förstoring av tungan observerades hos ett foster, mikrooftalmi hos ett annat foster och kluven gom hos ett tredje foster. Inga missbildningar observerades hos foster från efavirenzbehandlade råttor och kaniner.

Biliär hyperplasi observerades hos cynomolgusapor som gavs efavirenz i  $\geq 1$  år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människa som givits den rekommenderade dosen. Den biliära hyperplasin tillbakabildades när medicineringen upphörde. Biliär fibros har observerats hos råttor. Kortvariga krampanfall observerades hos några apor som fick efavirenz i  $\geq 1$  år vid doser som gav AUC-värden i plasma 4-13-faldigt högre än de hos människa som givits den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Karcinogenicitetsstudier visade en ökad incidens av lever- och lungtumörer hos honmöss men inte hos hanmöss. Mekanismen bakom tumörbildning och den potentiella relevansen för människa är okänd.

Karcinogenicitetsstudier hos hanmöss, han- och honråttor var negativa. Då den karcinogena potentialen hos människa är okänd, antyder dessa data på att den kliniska nyttan av efavirenz uppväger den potentiella karcinogena risken för människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumlaurilsulfat  
Hydroxipropylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos (E 464)  
Kinolingult aluminiumlack (E 104)  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol  
Röd järnoxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

Burkar: Efter första öppnandet: 2 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

- HDPE-burkar med barnskyddande polypropenlock, förseglade och innehållande en förpackning kiselgel.
- Vita ogenomskinliga PVC/Aclar/Al-blister

#### Förpackningsstorlekar:

- Burk: 30, 90 (3x30) eller 120 (4x30) filmdragerade tabletter.
- Blisterförpackning: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 eller 120 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

30469

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 09.08.2013

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.06.2023