

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Aurobindo 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Efavirensia ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, eli potilailla, joiden CD4-määrät ovat < 50 solua/mm³, tai proteaasin estäjän (PI) sisältävien hoitojen epäonnistuttua. Vaikka efavirensin ristivastustuskyvystä proteaasin estäjien kanssa ei ole mainintoja, tällä hetkellä ei ole riittävästi näyttöä proteaasin estäjään perustuvan yhdistelmähoidon tehosta efavirensia sisältävän hoidon epäonnistuttua.

Katso yhteenveto kliinisistä ja farmakodynaamisista tiedoista kohdasta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa hoito.

Annostus

Efavirensia pitää antaa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

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

Aikuiset ja yli 40 kg painavat nuoret

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

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

Annoksen muuttaminen

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

Potilaat, joilla on:

- sukuanamneesissa äkkikuolema tai joiden elektrokardiogrammissa on synnynnäinen QTc-ajan pidentyminen tai joilla on jokin muu sairaus, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa.
- anamneesissa oireinen sydämen rytmihäiriö tai joilla on kliinisesti merkittävä bradykardia tai

- sydämen vajaatoiminta, johon liittyy alentunut vasemman kammion ejektiofraktio.
- vaikea elektrolyyttitasapainon häiriö, esim. hypokalemia tai hypomagneemia.

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

Näitä lääkkeitä ovat:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Efavirensin antamista yhdessä efavirensiä, emtritsitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältävän kiinteän yhdisteen tabletin kanssa ei suositella, ellei se ole tarpeen annosta säädettyä (esim. rifampisiinin kanssa).

Efavirensin käyttö samanaikaisesti sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

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

Ihottuma

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

rakkulanmuodostusta, ihon kesimistä, limakalvo-oireita tai kuumetta. Jos efavirensihoito lopetetaan, tulee harkita myös muiden antiretroviraalisten lääkkeiden ottamisen keskeyttämistä, jotta vältetään vastustuskykyisen viruskannan kehittyminen (ks. kohta 4.8). Kokemukset efavirensista potilailla, jotka ovat lopettaneet muiden NNRTI-luokan antiretroviraalisten lääkkeiden ottamisen, ovat rajallisia (ks. kohta 4.8). Efavirensia ei suositella potilaille, joilla on ollut hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens–Johnsonin oireyhtymä) ottaessaan toista NNRTI-lääkettä.

Psyykkiset oireet

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

Keskushermosto-oireet

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

Kouristukset

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

Maksaoireet

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

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.

Ruoan vaikutus

Efavirensin ottaminen ruoan kanssa voi lisätä efavirensille altistumista (ks. kohta 5.2) ja johtaa haittavaikutusten tiheämpään esiintymiseen (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa efavirensia tyhjään vatsaan, mieluiten nukkumaan mennessä.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina.

Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jiroveci* (aikaisempi nimi *Pneumocystis carinii*) -sienen aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunihäiriöitä (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihapatiitti) on myös ilmoitettu esiintyvän immuunireaktivaation yhteydessä. Oireiden alkaminen vaihtelee kuitenkin enemmän, ja näitä oireita voi ilmetä monta kuukautta hoidon alkamisen jälkeen.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Osteonekroosi

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

Erityisryhmät

Maksasairaus

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

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

Apuaineet:

Efavirenz Aurobindo sisältää laktoosia

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

Evavirenz Aurobindo sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

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

Elbasviiri/gratsopreviiri

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

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

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

Muut yhteisvaikutukset

Efavirentsin ja proteaasineistäjien, muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kuin proteaasineistäjien ja muiden lääkevalmisteiden kuin antiretroviraalisten valmisteiden yhteisvaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 1 (lisääntymisen merkinä on ”↑”, vähenemisen merkinä on ”↓”, ennallaan pysymisen merkinä on ”↔”, ja kerran 8 tunnissa tai kerran 12 tunnissa osoitetaan merkkijonoilla ”q8h” ja ”q12h”). 90 %:n tai 95 %:n luottamusvälit näytetään suluissa, mikäli ne ovat saatavilla. Tutkimukset on tehty terveillä koehenkilöillä, jollei toisin mainita.

Taulukko 1: Efavirentsin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset aikuisilla

Lääkevalmiste hoitoalueen mukaan (annos)	Vaikutukset lääketasoihin Keskimääräinen prosentuaalinen muutos, AUC, C _{max} , C _{min} luottamusvälien kanssa, mikäli saatavilla ^a (mekanismi)	Suositukset samanaikaisesta antamisesta efavirentsin kanssa
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteaasineistäjät (PI)		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg kerran päivässä/100 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔* (↓9 - ↑10) C _{max} : ↑17 %* (↑8 - ↑27) C _{min} : ↓42 %* (↓31 - ↓51)	Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista ottamista ei suositella. Jos atatsanaviirin ja NNRTI-lääkkeen samanaikainen ottaminen on tarpeen, atatsanaviirin ja ritonaviirin annoksen kasvattamista 400 mg:aan ja 200 mg:aan yhdessä efavirentsin kanssa voidaan harkita tarkan kliinisen seurannan kanssa.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg kerran päivässä/200 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔*/** (↓10 - ↑26) C _{max} : ↔*/** (↓5 - ↑26) C _{min} : ↑12 %*/** (↓16 - ↑49) (CYP3A4-induktio) * Verrattuna atatsanaviiriannokseen 300 mg/ritonaviiriannokseen 100 mg kerran päivässä illalla ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviiri C _{min} -	

	arvon pienentäminen voi heikentää atatsanaviirin tehoa. ** perustuu historialliseen vertailuun	
Darunaviiri/ritonaviiri /efavirentsi (300 mg kahdesti päivässä*/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä) *suositeltuja annoksia pienempi; samanlaisia tuloksia odotetaan saatavan suositelluilla annoksilla	Darunaviiri: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4:n esto)	Efavirentsi yhdessä darunaviiriannoksen/ritonaviiriannoksen 800/100 mg kerran päivässä voi johtaa optimaalista heikompaan darunavir C _{min} -arvoon. Jos efavirentsiä on tarkoitus käyttää yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, pitäisi käyttää darunaviiri-/ritonaviiriannosta 600/100 mg kahdesti päivässä. Tätä yhdistelmää pitää käyttää varoen. Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg kahdesti päivässä/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta.	Minkään näiden lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa. Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.
Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Minkään näiden lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.
Fosamprenaviiri/sakiinaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Ei suositella, koska altistuksen molemmille proteaasineistäjille odotetaan pienentyvän merkittävästi.
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg q8h/200 mg kerran päivässä)	Indinaviiri: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Samanlainen indinaviiri-altistuksen pieneneminen todettiin, kun indinaviiriannos 1 000 mg q8h annettiin efavirentsiannoksen 600 mg päivässä kanssa. (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta.	Vaikka pienentyneiden indinaviiri-pitoisuuksien kliinistä merkitystä ei ole osoitettu, havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen suuruus pitäisi huomioida valittaessa hoitoa, joka sisältää sekä efavirentsin että indinaviirin.
Indinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (800 mg kahdesti päivässä/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Indinaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 - ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 - ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 - ↓ 59) ^b Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta. Geometrinen keskiarvo C _{min} indinaviirille (0,33 mg/l) otettaessa	Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa, kun sitä otetaan indinaviirin tai indinaviirin/ritonaviirin kanssa.

	<p>yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa oli korkeampi kuin keskimääräinen C_{\min} (0,15 mg/l), kun indinaviiriä on annettu yksin annoksena 800 mg q8h. HIV-1 -infektiopotilaissa (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetiikka oli yleisesti verrattavissa näiden terveiden vapaaehtoisten tietoihin.</p>	<p>Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.</p>
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraali-liuos/efavirentsi</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400/100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä) (500/125 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Merkittävä pienennys lopinaviiria litistuksessa.</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30–40 % Lopinaviiripitoisuudet: samanlaiset kuin lopinaviiri/ritonaviiri-annoksilla 400/100 mg kahdesti päivässä ilman efavirentsiä.</p>	<p>Efavirentsin kanssa pitäisi harkita lopinaviiri/ritonaviiri-pehmytkapselin tai -liuoksen annosten kasvattamista 33 %:lla (4 kapselia/~6,5 ml kahdesti päivässä annoksen 3 kapselia/5 ml kahdesti päivässä sijasta). Varovaisuus on tarpeen, sillä tämä annoksen tarkistus ei ehkä ole riittävä kaikille potilaille. Lopinaviiri/ritonaviiri-tablettiannosta pitäisi kasvattaa annokseen 500/125 mg kahdesti päivässä otettaessa yhdessä efavirentsiannoksen 600 mg kerran päivässä kanssa. Katso myös ritonaviiri-rivi jäljempänä.</p>
<p>Nelfinaviiri/efavirentsi (750 mg q8h/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Nelfinaviiri: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 - ↑ 34) C_{\max}: ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 33) Yhdistelmää siedettiin yleisesti hyvin.</p>	<p>Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.</p>
<p>Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Ritonaviiri: Aamun AUC: ↑ 18 % (↑ 6 - ↑ 33) Illan AUC: ↔ Aamu C_{\max}: ↑ 24 % (↑ 12 - ↑ 38) Ilta C_{\max}: ↔ Aamun C_{\min}: ↑ 42 % (↑ 9 - ↑ 86)^b Illan C_{\min}: ↑ 24 % (↑ 3 - ↑ 50)^b</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 34) C_{\max}: ↑ 14 % (↑ 4 - ↑ 26) C_{\min}: ↑ 25 % (↑ 7 - ↑ 46)^b (CYP-välitteisen oksidatiivisen aineenvaihdunnan esto) Kun efavirentsiä otettiin ritonaviiriannoksen 500 mg tai 600 mg kahdesti päivässä kanssa, yhdistelmää siedettiin huonosti (ilmeni esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa ja kohonneita maksan entsyymien arvoja). Riittäviä tietoja efavirentsin siedettävyydestä pienen ritonaviiriannoksen (100 mg, kerran tai kahdesti päivässä) kanssa ei ole</p>	<p>Käytettäessä efavirentsiä pienen ritonaviiriannoksen kanssa, on otettava huomioon efavirentsiin liittyvien haittavaikutusten yleistymisen mahdollisuus, joka johtuu mahdollisesta farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta.</p>

	saatavilla.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/ efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Annossuositukseen tarvittavia tietoja ei ole saatavilla. Katso myös ritonaviiri-rivi edellä. Efavirentsin käyttöä yhdessä sakinaviirin kanssa ainoana proteaasimestäjänä ei suositella.
CCR5-antagonisti		
Maravirokia/efavirentsi (100 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Maravirokia: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 - ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 - ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, vaikutusta ei odoteta	Katso maravirokia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.
Soluun tunkeutumisen estäjä		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg:n yksittäisannos/ -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse tarkistaa.
NRTI- ja NNRTI-lääkkeet		
NRTI-lääkkeet/efavirentsi	Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty efavirentsillem ja muille NRTI-lääkkeille kuin lamivudiini, tsidovudiini ja tenofoviiridisoproksiili. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta, sillä NRTI-lääkkeiden aineenvaihdunta tapahtuu eri reittiä kuin efavirentsin ja tuskin kilpailisi samoista aineenvaihduntaentsyymeistä ja eliminaatioreiteistä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Koska on osoitettu, että kahden NNRTI-lääkkeen käyttö ei ole edullista tehokkuuden ja turvallisuuden kannalta, efavirentsin ja toisen NNRTI-lääkkeen samanaikaista ottamista ei suositella.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg 3 kertaa päivässä/600 mg kerran päivässä)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A-induktio - vaikutus bosepreviiriin) *0-8 tuntia Ei vaikutusta (↔) on yhtä kuin keskiarvosuhdearvion vähennys ≤ 20 % tai keskiarvosuhdearvion lisäys ≤ 25 %	Bosepreviirin alhaisimmat plasmapitoisuudet pienenevät otettaessa yhdessä efavirentsin kanssa. Tämä havaitun bosepreviirin alhaisimpien pitoisuuksien pienenemisen kliinisiä vaikutuksia ei ole suoraan arvioitu.
Telapreviiri/efavirentsi (1 125 mg q8h/600 mg kerran päivässä)	Telapreviiri (suhteessa annokseen 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 - ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 - ↓ 34) %	Jos efavirentsiä ja telapreviiriä otetaan yhdessä, pitäisi käyttää telapreviiriannosta 1 125 mg kerran 8 tunnissa.

	<p>Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 - ↓ 26) C_{max}: ↓ 24 % (↓ 15 - ↓ 32) C_{min}: ↓ 10 % (↑ 1 - ↓ 19) % (CYP3A-induktio efavirentsin vaikutuksesta)</p>	
<p>Simepreviiri/efavirentsi (150 mg kerran päivässä /600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 - ↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 46 - ↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (↓ 88 - ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymin induktio)</p>	<p>Simepreviirin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi merkittävästi simepreviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu efavirentsin CYP3A-induktiosta. Tämä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Simepreviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Sofosbuviri/ velpatasviiri</p>	<p>↔sofosbuviri ↓velpatasviiri ↔efavirentsi</p>	<p>Sofosbuviriin/velpatasviirin samanaikainen käyttö efavirentsin kanssa johti velpatasviirin systeemisen altistuksen vähenemiseen (noin 50 %). Velpatasviirin kohdistuvan vaikutuksen mekanismi on efavirentsin aiheuttama CYP3A- ja CYP2B6-induktio. Sofosbuviriin/velpatasviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ks. lisätietoja sofosbuviriin/velpatasviirin valmisteyhteenvedosta.</p>
<p>Velpatasviiri/ sofosbuviri/ voksilapreviiri</p>	<p>↓velpatasviiri ↓voksilapreviiri</p>	<p>Efavirentsin samanaikaista käyttöä velpatasviirin/sofosbuviriin/voksilapreviirin kanssa ei suositella, koska se saattaa alentaa velpatasviirin ja voksilapreviirin pitoisuuksia. Ks. lisätietoja velpatasviirin/sofosbuviriin/voksilapreviirin valmisteyhteenvedosta.</p>
<p>Proteaasin estäjä: Elbasviiri/ gratsopreviiri</p>	<p>↓elbasviiri ↓gratsopreviiri ↔efavirentsi</p>	<p>Efavirentsin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se saattaa johtaa elbasviirin/gratsopreviirin virologisen vasteen häviämiseen. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4-induktion aiheuttamasta elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksien merkittävästä alenemisesta plasmassa. Ks. lisätietoja elbasviirin/gratsopreviirin</p>

		valmisteyhteenvedosta.
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	↓glekapreviiri ↓pibrentasviiri	Efavirentsin samanaikainen käyttö glekapreviirin/ pibrentasviirin kanssa saattaa alentaa glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi, mikä johtaa terapeutin tehon pieneneeseen. Efavirentsin samanaikaista käyttöä glekapreviirin/ pibrentasviirin kanssa ei suositella. Ks. lisätietoa glekapreviirin/ pibrentasviirin valmisteyhteenvedosta.
Antibiootit		
Atsitromysiini/ efavirentsi (600 mg:n yksittäisannos/400 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
Klaritromysiini/ efavirentsi (500 mg q12h/400 mg kerran päivässä)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 - ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 35) Klaritromysiinin 14- hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 - ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktio) Ihottumaa kehittyi 46 %:lla terveistä vapaaehtoisista, jotka ottivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä.	Näiden klaritromysiinin plasmatasojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Klaritromysiinin vaihtoehtoja (esim. atsitromysiiniä) voidaan harkita. Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)/ efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Annossuositukseen tarvittavia tietoja ei ole saatavilla.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 - ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 - ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin päivittäisannosta pitäisi kasvattaa 50 % otettaessa yhdessä efavirentsin kanssa. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista on harkittava hoidoissa, joissa rifabutiinia otetaan 2 tai 3 kertaa viikossa yhdessä efavirentsin kanssa. Tämän annoksen tarkistuksen kliinisiä vaikutuksia ei ole riittävästi arvioitu. Yksilöllinen sietokyky ja virologinen vaste pitää ottaa huomioon tarkistettaessa annosta (ks. kohta 5.2).

<p>Rifampisiini/ efavirentsi (600 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 - ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)</p>	<p>Otettaessa rifampisiinin kanssa vähintään 50 kg painavilla potilailla efavirentsiannoksen kasvattaminen päivittäiseen 800 mg:n annokseen voi tarjota altistuksen, joka vastaa 600 mg:n annosta otettuna ilman rifampisiinia. Tämän annoksen tarkistuksen kliinisiä vaikutuksia ei ole riittävästi arvioitu. Yksilöllinen sietokyky ja virologinen vaste pitää ottaa huomioon tarkistettaessa annosta (ks. kohta 5.2). Rifampisiinin annosta ei tarvitse muuttaa, mukaan lukien 600 mg:n annos.</p>
<p>Sienilääkkeet</p>		
<p>Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg q12h/600 mg kerran päivässä)</p>	<p>Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 - ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 - ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 - ↓ 58) (ittrakonatsolipitoisuuksien pienentyminen: CYP3A4-induktio)</p> <p>Hydroksi-ittrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 - ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 - ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 - ↓ 60)</p> <p>Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä muutosta.</p>	<p>Koska itrakonatsolille ei voi antaa mitään annossuositusta, pitäisi harkita vaihtoehtoista sienitautien hoitoa.</p>
<p>Posakonatsoli/efavirentsi --/400 mg kerran päivässä</p>	<p>Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (UDP-G-induktio)</p>	<p>Posakonatsolin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä pitäisi välttää, elleivät potilaalle koituvat edut ole riskiä painavampia.</p>
<p>Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg kahdesti päivässä/400 mg kerran päivässä)</p> <p>Vorikonatsoli/efavirentsi (400 mg kahdesti päivässä/300 mg kerran päivässä)</p>	<p>Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>Vorikonatsoli: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 - ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23 % (↓ 1 - ↑ 53) *</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 - ↑ 29) ** C_{max}: ↔** *verrattuna 200 mg:n annokseen kahdesti päivässä otettuna yksin **verrattuna 600 mg:n annokseen kerran päivässä otettuna yksin</p>	<p>Kun efavirentsiä annetaan yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannosta on kasvatettava 400 mg:aan kahdesti päivässä ja efavirentsiannosta pienennettävä 50 %, ts. 300 mg:aan kerran päivässä. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, pitää palauttaa alkuperäinen efavirentsiannos.</p>

	(oksidatiivisen aineenvaihdunnan kilpaileva esto)	
Flukonatsoli/efavirensi (200 mg kerran päivässä/400 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Annossuositukseen tarvittavia tietoja ei ole saatavilla.
Malaria lääkkeet		
Artemeetteri/ lumefantriini/ efavirensi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan/600 mg kerran päivässä)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirensi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malaria lääkkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirensin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirensi (250/100 mg:n yksittäisannos/600 mg kerran päivässä)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakonin/proguaniilin ja efavirensin yhteiskäyttöä pitää välttää.
Matolääkkeet		
Pratsikvanteeli/efavirensi tai ritonaviiri (kerta-annos)	Pratsikvanteeli: AUC: ↓ 77 %	Samanaikaista käyttöä efavirensin kanssa ei suositella, sillä efavirensin aiheuttama maksametabolian lisääntyminen johtaa plasman pratsikvanteelipitoisuuksien merkittävään laskuun ja mahdollisesti hoidon epäonnistumiseen. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, voidaan harkita pratsikvanteeliannoksen suurentamista.
HAPPOA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidi/efavirensi (30 ml:n yksittäisannos/400 mg:n yksittäisannos) Famotidiini/efavirensi (40 mg:n yksittäisannos/400 mg:n yksittäisannos)	Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidit tai famotidiini eivät muuttaneet efavirensin imeytymistä.	Efavirensin samanaikaisen ottamisen vatsan pH-arvoa muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei odoteta vaikuttavan efavirensin imeytymiseen.

AHDISTUSLÄÄKKEET		
Loratsepaami/efavirentsi (2 mg:n yksittäis- annos/600 mg kerran päivässä)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 - ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 - ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
HYTYMISENESTOLÄÄKKEET		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/ efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Efavirentsi potentiaalisesti suurentaa tai pienentää varfariinin tai asenokumarolin plasmapitoisuuksia ja vaikutuksia.	Varfariinin tai asenokumarolin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/ efavirentsi (400 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 - ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 - ↓ 44) Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 - ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 - ↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pienentyminen: CYP3A4-induktio; efavirentsipitoisuuksien pienentyminen: CYP3A4- ja CYP2B6- induktio) Aktiivisen karbamatsepiinin metaboliitin vakaan tilan AUC, C _{max} ja C _{min} pysyvät ennallaan. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsepiiniannosten samanaikaista ottoa ei ole tutkittu.	Annossuositusta ei voi antaa. Vaihtoehtoista epilepsialääkettä pitää harkita. Karbamatsepiinin plasmatasoja pitää seurata säännöllisesti.
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut epilepsialäkkeet, jotka ovat CYP450- isoentsyymien substraatteja	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fenytoiinin, fenobarbitaalin ja muiden sellaisten epilepsialäkkeiden, jotka ovat CYP450-isoentsyymien substraatteja, plasmapitoisuuksien pienentyminen tai suurentuminen otettaessa efavirentsin kanssa on mahdollista.	Kun efavirentsiä otetaan samanaikaisesti sellaisen epilepsialäkkeen kanssa, joka on CYP450-isoentsyymien substraatti, pitää epilepsialäkkeen tasoa seurata säännöllisesti.
Valproiinihappo/ efavirentsi (250 mg kahdesti päivässä/600 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää vaikutusta efavirentsin farmakokinetiikkaan. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, ettei valproiinihapon farmakokinetiikkaan ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.	Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa. Potilaita pitää seurata epileptisten kohtausten varalta.
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta, koska vigabatriini ja gabapentiini poistuvat yksinomaan muuttumattomina virtsaissa eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista aineenvaihdunta- entsyymeistä tai poistumisreiteistä kuin efavirentsi.	Minkään näiden lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse tarkistaa.

MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 - ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 - ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 - ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Sertraliiniannosta pitäisi lisätä kliinisen vasteen perusteella. Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Koska fluoksetiinilla on samanlainen aineenvaihduntaprofiili kuin paroksetiinillä, ts. vahva CYP2D6:ta estävä vaikutus, samanlaista yhteisvaikutusten ilmaantumattomuutta voidaan odottaa fluoksetiinin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
Norepinefriinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg:n yksittäisannos (hitaasti vapautuva)/600 mg kerran päivässä]	Bupropioni AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6-induktio)	Bupropioniannosta pitäisi lisätä kliinisen vasteen perusteella mutta bupropionin suositeltua maksimiannosta ei pitäisi ylittää. Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.
ANTIHIISTAMIINIT		
Setiritsiini/efavirentsi (10 mg:n yksittäisannos/600 mg kerran päivässä)	Setiritsiini: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 - ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
KARDIOVASKULAARISET LÄÄKKEET		
Kalsiumkanavan salpaajat		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 - ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 - ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 - ↓ 75) Desasetyyldiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 - ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 - ↓ 75)	Diltiatseemi annosta pitäisi tarkistaa kliinisen vasteen perusteella (katso diltiatseemiä sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto). Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.

	<p>N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 - ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 - ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirentsin farmakokineettisten parametrien lisäystä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.</p>	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kun efavirentsiä otetaan samanaikaisesti sellaisen kalsiumkanavan salpaajan kanssa, joka on CYP3A4-entsyymin substraatti, kalsiumkanavan salpaajan plasmapitoisuuksien pienentyminen on mahdollista.	Kalsiumkanavan salpaajien annosta pitäisi tarkistaa kliinisen vasteen perusteella (katso kalsiumkanavan salpaajaa sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto).
LIPIDIARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	<p>Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 - ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 - ↓ 26)</p> <p>2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 - ↓ 23)</p> <p>4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 - ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 - ↓ 51)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 - ↓ 26)</p>	Kolesterolitasoja pitäisi seurata säännöllisesti. Atorvastatiinin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen (katso atorvastatiinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto). Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	<p>Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 - ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 - ↑ 12)</p>	Kolesterolitasoja pitäisi seurata säännöllisesti. Pravastatiinin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen (katso pravastatiinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto). Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	<p>Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 - ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 - ↓ 79)</p> <p>Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 - ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 - ↓ 58)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 - ↓ 68) C_{max}: ↓</p>	Kolesterolitasoja pitäisi seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen (katso simvastatiinia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto). Efavirentsin annosta ei tarvitse tarkistaa.

	62 % (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin samanaikainen ottaminen atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirentsin AUC- tai C _{max} -arvoihin.	
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Rosuvastatiini poistuu suurelta osin ulosteen mukana, minkä vuoksi yhteisvaikutusta efavirentsin kanssa ei odoteta.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse tarkistaa.
HORMONAALISET EHKÄISYLÄÄKKEET		
Suun kautta otettavat: Etinyyliestradioli + norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg + 0,25 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 - ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 - ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 - ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 - ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 - ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 - ↓ 90) (aineenvaihdunnan induktio) Efavirentsi: ei kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisten ehkäisylääkkeiden lisäksi on käytettävä luotettavaa mekaanista ehkäisyvälinettä (katso kohta 4.6).
Injektiolääkkeet: Depomedroksi- progesteroniasetaatti (DMPA)/efavirentsi (150 mg IM yksittäis- annos DMPA)	3-kuukautisessa lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja MPA:n farmakokineettisissä parametreissa efavirentsiä sisältävää antiretroviraalista hoitoa saavien koehenkilöiden ja sellaisten, jotka eivät saaneet mitään antiretroviraalista hoitoa, välillä. Toisessa tutkimuksessa saatiin samankaltaisia tuloksia, vaikka MPA:n plasmatasot olivat siinä vaihtelevampia. Molemmissa tutkimuksissa plasman progesteronitasot efavirentsiä ja DMPA:ta ottavilla potilailla pysyivät matalina yhdenmukaisesti ovulaation estymisen kanssa.	Käytettävissä olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisylääkkeiden lisäksi on käytettävä luotettavaa mekaanista ehkäisyvälinettä (ks. kohta 4.6).
Implantti: Etonogestreli/efavirentsi	Pientynyttä etonogestreli-altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Satunnaisissa myyntiluvan hyväksymisen jälkeisissä raporteissa	Hormonaalisten ehkäisylääkkeiden lisäksi on käytettävä luotettavaa mekaanista ehkäisyvälinettä (ks.

	on ilmoitettu etonogestreliehkäisyn epäonnistuneen efavirensia ottaneilla potilailla.	kohta 4.6).
IMMUNOSUPRESSIIVISET LÄÄKKEET		
Immunosuppressiiviset lääkkeet, jotka CYP3A4 metaboloii (esim. syklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirensi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Pienentynyttä immunosuppressiiviselle lääkkeelle altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Näiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ei odoteta vaikuttavan efavirensialtistukseen.	Immunosuppressiivisten lääkkeiden annoksen tarkistus voi olla tarpeen. Immunosuppressiivisten lääkkeiden pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin 2 viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet) on suositeltavaa aloitettaessa tai lopetettaessa efavirensihoito.
OPIOIDITTOMAT KIPULÄÄKKEET		
Metamitsoli/efavirensi	Efavirensin antaminen samanaikaisesti metamitsolin – joka indusoi metaboloivia entsyymejä, kuten CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää – kanssa voi pienentää efavirensin pitoisuutta plasmassa, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä.	Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun metamitsolia ja efavirensia annetaan samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkepitoisuuksia on seurattava asianmukaisesti.
OPIOIDIT		
Metadoni/efavirensi (vakaa ylläpito, 35–100 mg kerran päivässä/600 mg kerran päivässä)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 - ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-infektiosta kärsiviä suonensisäisten huumeiden käyttäjiä koskevassa tutkimuksessa efavirensin samanaikainen ottaminen metadonin kanssa aiheutti metadonin plasmatasojen pienentymisen ja merkkejä opiaattivieroitusoireista. Oireiden helpottamiseksi metadoniannosta kasvatettiin 22 %.	Samanaikaista käyttöä efavirensin kanssa pitää välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Buprenorfiini/naloksoni/efavirensi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirensi: Ei kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta	Huolimatta buprenorfiinialtistuksen pienentymisestä potilailla ei havaittu vieroitusoireita. Buprenorfiinin tai efavirensin annoksia ei ehkä tarvitse tarkistaa otettuna samanaikaisesti.

^a 90 %:n luottamusvälit, jollei toisin mainita.

^b 95 %:n luottamusvälit.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Mekaanista ehkäisyä pitäisi aina käyttää yhdessä muiden ehkäisytapojen (esimerkiksi suun kautta otettavat tai hormonaaliset ehkäisyvälineet kanssa, ks. kohta 4.5). Efavirentsin pitkän puoliintumisaajan vuoksi on suositeltavaa käyttää riittäviä ehkäisymenetelmiä 12 viikkoa efavirentsihoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

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

Heinäkuuhun 2013 mennessä retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (Antiretroviral Pregnancy Registry) oli tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirentsiä sisältävälle hoidolle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (766 elävänä syntyneitä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden synnyneiden poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyypiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirentsiä sisältämättömille hoidolle altistuneilla lapsilla sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5–1 tapausta 1 000:ta elävänä syntyneitä kohden.

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

Imetys

Efavirentsin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirentsin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Riskiä lapselle ei voi sulkea pois. Imetys pitäisi lopettaa efavirentsihoidon ajaksi. On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

melko harvinainen	sumentunut näkö
Kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinainen	tinnitus [†] , pyöritys
Verisuonisto	
melko harvinainen	<i>punastuminen[‡]</i>
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	vatsakivut, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
melko harvinainen	haimatulehdus
Maksa ja sappi	
yleinen	aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) lisääntyminen*, alaniiniaminotransferaasin (ALAT) lisääntyminen*, gamma-glutamyyliitransferaasin (GGT) lisääntyminen*
melko harvinainen	akuutti hepatiitti
harvinainen	<i>maksan vajaatoiminta^{‡,*}</i>
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleinen	ihottuma (11,6 %)*
yleinen	kutina
melko harvinainen	monimuotoinen punavihoittuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
harvinainen	<i>fotoallerginen ihottuma[‡]</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
melko harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleinen	väsytys

**,[†],[‡] Katso lisätietoja kohdasta Valittujen haittavaikutusten kuvaus.*

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta

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

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

Ihottuma

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

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

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

Psyykkiset oireet

Efavirensilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu vaikeista psyykkisistä haittavaikutuksista. Kontrolloiduissa kokeissa vaikeiden psyykkisten haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat:

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

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

Keskushermosto-oireet

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä tulehdusreaktio oireettoman tai elimistöön pesiytyneen opportunisti-infektion seurauksena. Autoimmuunihäiriöitä (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös ilmoitettu esiintyvän. Oireiden alkaminen vaihtelee kuitenkin enemmän, ja näitä oireita voi ilmetä monta kuukautta hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Laboratorioarvojen muutokset:

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

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

Metaboliset parametrit:

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

Pediatriiset potilaat

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

Muut erityisryhmät

Maksan entsyymit hepatiitti B- tai C -infektiosta kärsivillä potilailla: pitkäaikaisessa tietojoukossa tutkimuksesta 006 137 efavirensia sisältävää hoitoa saaneesta potilaasta (hoidon mediaanikesto 68 viikkoa) ja 84 vertailuhoitoa saaneesta (mediaanikesto 56 viikkoa) olivat seropositiivisia hepatiitti B -seulonnessa (pinta-antigeeni positiivinen) ja/tai hepatiitti C -seulonnessa (hepatiitti C:n vasta-aine positiivinen). Yhdistelmäinfektiosta kärsineillä potilailla tutkimuksessa 006 kohonnut ASAT, joka oli yli viisi kertaa ULN-arvoa suurempi, kehittyi 13 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista ja 7 %:lla vertailuryhmästä ja kohonnut ALAT, joka oli yli viisi kertaa ULN-arvoa suurempi, kehittyi 20 %:lla ja 7 %:lla. Yhdistelmäinfektiosta kärsivillä potilailla 3 % efavirensihoitoa saaneista ja 2 % vertailuryhmästä lopetti hoidon maksan toimintahäiriöiden vuoksi (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Efavirentsi on HIV-1-infektion NNRTI-lääke. Efavirentsi on HIV-1-käänteiskopioijan (RT) ei-kiilpaileva estäjä eikä merkittävästi estä HIV-2-käänteiskopioijaa tai solun DNA-polymeraaseja (α , β , γ tai δ).

Sydämen elektrofysiologia

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

Antiviraalinen vaikutus

Efavirentsin sitoutumaton pitoisuus, joka tarvitaan villin tyypin tai tsidovudiinille vastustuskykyisten laboratorio- ja kliinisten *in vitro* -isolaattien 90–95 %:n estoon vaihteli välillä 0,46–6,8 nM lymfoblastoidisissa solulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisolussa (PBMC) ja makrofagi-/monosyytti-viljelmissä.

Resistenssi

Efavirentsin teho soluviljelmissä sellaisia virusvariantteja vastaan, joilla on aminohapposubstituutiot paikoissa 48, 108, 179, 181 tai 236 käänteiskopioijassa tai aminohapposubstituutiot proteaasissa, oli samanlainen kuin villin tyypin viruskantoja vastaan havaittu. Yksinkertaiset substituutiot, jotka johtivat suurimpaan efavirentsiresistenssiin soluviljelmissä, osuivat yhteen leusiinin vaihtumisen isoleusiiniksi kohdassa 100 (L100I, 17–22 -kertainen resistenssi) ja lysiinien vaihtumisen asparagiiniksi

kohdassa 103 (K103N, 18-33 -kertainen resistenssi) kanssa. Yli 100-kertainen herkkyden menetys havaittiin sellaisia HIV-variantteja vastaan, joissa oli K103N muiden aminohapposubstituutioiden lisäksi käänteiskopioijassa.

K103N oli yleisimmin havaittu käänteiskopioijan substituuatio sellaisilta potilailta otetuissa virusisolaateissa, joilla viruskuorma elpyi merkittävästi kliinisissä kokeissa, joissa tutkittiin efavirensia yhdessä indinaviirin tai tsidovudiinin + lamivudiinin kanssa. Tämä mutaatio havaittiin 90 %:lla potilaista, jotka saivat efavirensia ja joilla oli virologinen vajaatoiminta. Substituutioita käänteiskopioijan kohdissa 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 tai 225 havaittiin myös, mutta pienemmillä esiintymistiheyksillä ja usein vain yhdessä K103N:n kanssa. Efavirensiresistenssiin liittyvä käänteiskopioijan aminohapposubstituutioiden rakenne oli riippumaton muista yhdessä efavirensin kanssa käytetyistä antiviraalisista lääkkeistä.

Ristiresistenssi

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

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

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

Kliininen teho

Efavirensia ei ole tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla, joilla on pitkälle kehittynyt HIV-infektio, eli potilailla, joiden CD4-määrät ovat < 50 solua/mm³, tai proteaasimestäjillä (PI) tai NNRTI-lääkkeillä hoidetuilla potilailla. Kliininen kokemus kontrolloiduista didanosiinai tai tsalsitabiinia sisältävien yhdistelmähoitojen tutkimuksista on rajallista.

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

Tutkimus 006, satunnaistettu, avoin tutkimus vertasi efavirensia + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirensia + indinaviiria indinaviiriin + tsidovudiiniin + lamivudiiniin 1 266 potilaalla, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu efavirensilla, lamivudiinilla, NNRTI-lääkkeillä tai proteaasimestäjillä. Lähtötason CD4-solujen keskiarvo oli 341 solua/mm³ ja lähtötason HIV-RNA-tason keskiarvo oli 60 250 kopiota/ml. Tehotulokset tutkimuksessa 006 sellaisten 614 potilaan alaryhmälle, joka oli ollut mukana vähintään 48 viikkoa näytetään taulukossa 2. Vastaaajamäärien analyysissä (täyttämättä jättäminen vastaa epäonnistunutta [NC = F]) potilailla, jotka lopettivat tutkimuksen varhain mistä tahansa syystä tahansa, tai joilta puuttui HIV-RNA-mittaus, jota edelsi tai seurasi mittausarvo

määrityskvantifikaation rajan yläpuolella, katsottiin olevan HIV-RNA yli 50 tai yli 400 kopiota/ml puuttuvissa ajankohdissa.

Taulukko 2: Tehotulokset tutkimuksessa 006

		Vasteprosentti (NC = F ^a), plasman HIV-RNA		Keskimääräinen muutos lähtötason CD4-solu-määrästä soluja/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopiota/ml (95 % C.I. ^b)	< 50 kopiota/ml (95 % C.I. ^b)	
Hoitotyyppi ^d	n	48 viikkoa	48 viikkoa	48 viikkoa
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,3)

^a NC = F, täyttämätön = epäonnistunut.

^b C.I., luottamusväli.

^c S.E.M., keskiarvon keskivirhe.

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

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

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

Taulukko 3: Tehotulokset tutkimuksista ACTG 364 ja 020

Tutkimusnumero; hoitoaika	n	Vasteprosentti (NC = F ^a), plasman HIV-RNA				Keskimääräinen muutos lähtötason CD4-solumäärästä	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	solua/mm ³	(S.E.M. ^d)
Tutkimus ACTG 364; 48 viikkoa		< 500 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml			
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	-	-	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	-	-	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	-	-	94	(13,6)
Tutkimus 020;		< 400		< 50			

24 viikkoa		kopiota/ml		kopiota/ml			
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, täyttämätön = epäonnistunut.

^b EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri; NRTI, nukleosidikäänteiskopioijan estäjä; NFV, nelfinaviiri.

^c C.I., luottamusväli vastanneiden potilaiden osuudelle.

^d S.E.M., keskiarvon keskivirhe.

-, ei suoritettu.

Pediatriset potilaat

AI266922 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin efavirentsin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosiin ja emtricitabiinin kanssa pediatrisille potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä ja pediatrisille potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Efavirentsihoitoa sai kolmekymmentäseitsemän potilasta, jotka olivat iältään 3 kk–6 vuotta (mediaani 0,7 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 5,88 log₁₀ kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 1 144 solua/mm³ ja mediaani CD4+-prosentti oli 25 %. Mediaani tutkimusaika oli 132 viikkoa; 27 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (21/37) ja 46 % (17/37) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 215 solua/mm³ ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 6 %.

PACTG 1021 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin efavirentsin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosiin ja emtricitabiinin kanssa pediatrisille potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. efavirentsihoitoa sai neljäkymmentäkolme potilasta, jotka olivat iältään 3 kk–21 vuotta (mediaani 9,6 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,8 log₁₀ kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 367 solua/mm³ ja mediaani CD4+-prosentti oli 18 %. Mediaani tutkimusaika oli 181 viikkoa; 16 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 77 % (33/43) ja 70 % (30/43) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 238 solua/mm³ ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 13 %.

PACTG 382 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin efavirentsin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä nelfinaviirin ja NRTI-lääkityksen kanssa pediatrisille potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, sekä pediatrisille potilaille, jotka olivat saaneet NRTI-lääkitystä. Efavirentsihoitoa sai satakaksi potilasta, jotka olivat iältään 3 kk–16 vuotta (mediaani 5,7 vuotta). Kahdeksankymmentäseitsemän prosenttia potilaista oli aiemmin saanut antiretroviraalista lääkitystä. Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,57 log₁₀ kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 755 solua/mm³ ja mediaani CD4+-prosentti oli 30 %. Mediaani tutkimusaika oli 118 viikkoa; 25 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (58/102) ja 43 % (44/102) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 128 solua/mm³ ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 5 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Efavirentsin plasmapitoisuuksien korkeimmat arvot 1,6–9,1 µM saavutettiin 5 tunnin kuluttua yksittäisestä suun kautta annetusta 100–1 600 mg:n annoksesta terveille vapaaehtoisille. Annokseen liittyviä lisäyksiä C_{max}- ja AUC-arvoissa havaittiin enintään 1 600 mg:n annoksille; lisäykset olivat suhteellisia pienempiä, mikä viittaa heikentyneeseen imeytymiseen suuremmilla annoksilla. Aika

suurimpiin plasmapitoisuuksiin (3–5 tuntia) ei muuttunut useiden annosten jälkeen ja vakaat plasmapitoisuudet saavutettiin 6–7 päivässä.

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

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

Sukupuoli, rotu, iäkkäät potilaat

Vaikka rajalliset tiedot viittaavat siihen, että naispuolisilla samoin kuin aasialaisilla ja Tyynenmeren saarten potilailla voi olla suurempi altistus efavirentsille, heillä ei näytä olevan pienempää vastustuskykyä efavirentsien suhteen. Iäkkäillä potilailla ei ole suoritettu farmakokineettisiä tutkimuksia.

Pediatriset potilaat

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

Taulukko 4: Efavirentsien (kapseli / ripottelu) ennakoitujen farmakokineettisten parametrien vakaassa tilassa HIV-tartunnan saaneilla pediatrisilla potilailla

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirensi ei ollut mutageeninen tai klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuuden määrittelyissä.

Efavirensi aiheutti sikiön resorptioita rotilla. Epämuodostumia havaittiin 3:lla

20 sikiöstä/vastasyntyneestä efavirensillä hoidetuilla jaavanmakakeilla, joille annettiin annoksia, joiden seurauksena efavirensin plasmapitoisuudet olivat samanlaisia kuin ihmisillä havaitut.

Anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä kielen liikakasvua todettiin yhdellä sikiöllä, mikrooftalmiaa toisella ja suulakihalkio kolmannella. Efavirensillä hoidetuilla rotilla ja kaneilla ei havaittu epämuodostumia.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Tabletin päällyste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Läpripainopakkaus: 30 ja 90 tablettia

HDPE-pullopakkaus: 30, 90 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

31617

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.6.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efavirenz Aurobindo 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 152 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "L" på ena sidan och "11" på den andra sidan. Storleken är 20,1 mm x 9,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Efavirenz är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg.

Efavirenz är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm³ eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). 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.

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

För att förbättra toleransen av centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).

Vuxna och ungdomar över 40 kg

Rekommenderad dos av efavirenz i kombination med en nukleosid analog omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 600 mg peroralt en gång per dag.

Efavirenz Aurobindo filmdragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg. Efavirenz hårda kapslar finns tillgängliga för dessa patienter.

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 per dag. När behandling med vorikonazol avslutas ska 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/dag övervägas (se avsnitt 4.5).

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 centralnervösa symtom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av efavirenz hos barn under 3 månaders ålder eller som väger mindre än 3,5 kg har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga uppgifter.

Administreringssätt

Efavirenz bör intas på fastande mage. De ökade koncentrationer av efavirenz som observerats efter administrering av efavirenz med mat kan komma att innebära 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).

Elbasvir och grazoprevir ska inte användas tillsammans med efavirenz på grund av risken för signifikant minskade plasmakoncentrationer av elbasvir och grazoprevir (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 symptomatiska hjärtarytmier eller med kliniskt relevant bradykardi eller med hjärtsvikt med minskad slagvolym från 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 antimykotika av triazoltyp,
- vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid
- flekainid,
- vissa antimalariamedel,
- metadon.

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 nytt (nya) antiretroviralt (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 tenofoviridisoproxil, rekommenderas inte såvida det inte behövs för dosjustering (till exempel med rifampicin).

Samtidig behandling med sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir och efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

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 (se avsnitt 4.5).

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

Om antiretroviral medicinering i en kombinationsterapi avbryts på grund av misstänkt intolerans bör man allvarligt överväga att samtidigt avbryta all antiretroviral medicinering. Antiretroviral medicinering återupptas 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 slemhinne-engagemang 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 kutan hudreaktion (t.ex. Stevens–Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI.

Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter marknadsintroduktion av läkemedlet har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar, psykosliknande beteende och katatoni. Om patienter upplever symtom som allvarlig 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).

Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömmaktivitet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz per dag i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2–4 veckorna. Patienterna ska informeras att om de uppträder, förbättras dessa vanliga symtom sannolikt vid fortsatt behandling och förebådar inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall

Konvulsjoner har observerats hos vuxna och pediatrika patienter som får efavirenz, vanligtvis i samband med att epileptiska anfall 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 epileptiska anfall 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 leverenzymvärdena 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 *torsades de pointes* eller vid administrering till patienter med högre risk för *torsades de pointes*.

Effekt av mat

Administrering av efavirenz tillsammans med mat kan öka exponeringen av 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 förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella 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 tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats

vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

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. Vad 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 övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Osteonekros

Även om etiologi anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Särskilda patientgrupper:

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 av patienter med kronisk leversjukdom måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Laboratorietester för utvärderande av leversjukdom 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 svåra och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och ska 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 antiviral terapi 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.

Pediatrisk population

Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 månaders ålder eller som väger mindre än 3,5 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 månaders ålder. Efavirenz Aurobindo filmdragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg.

Utslag rapporterades hos 59 av 182 barn (32 %) som behandlats med efavirenz och var allvarliga hos sex patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

Hjälpämnen:

Efavirenz Aurobindo innehåller laktos

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

Efavirenz Aurobindo innehåller natrium

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

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-enzymet *in vitro*. Teoretiskt kan därför efavirenz 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, dock har även hämning observerats *in vitro* och nettoeffekten när det ges i kombination med substrat till dessa enzymer är inte klarlagd (se avsnitt 5.2).

Exponeringen av 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 även 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).

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 antimykotika av triazoltyp, vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, vissa antimalariamedel och metadon (dessa läkemedel kan orsaka förlängd QTc-intervall och *torsades de pointes*) (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk 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).

Elbasvir/grazoprevir

Samtidig behandling med efavirenz och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad eftersom detta kan leda till uteblivet virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir. Den uteblivna effekten beror på signifikant minskade plasmakoncentrationer av elbasvir och grazoprevir orsakade av CYP3A4-induktion (se avsnitt 4.3).

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 "↔", och en gång per 8 timmar eller en gång per 12 timmar indikeras med "q8h" och "q12h"). 90 % eller 95 % konfidensintervall visas inom parentes, om uppgift om detta finns. Studier 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 Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA MEDEL		
Virushämmande medel mot HIV		
Proteashämmare (PI)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång per dag/100 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag, alla administrerade tillsammans med mat)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9–↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8–↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31–↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI kan en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång per dag/200 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag, alla administrerade tillsammans med mat)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10–↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5–↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16–↑ 49) (CYP3A4-induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång per dag på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	

<p>Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger per dag* /100 mg två gånger per dag /600 mg en gång per dag)</p> <p>*lägre än rekommenderade doser, liknande förändringar förväntas vid rekommenderade doser.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (CYP3A4-induktion)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (CYP3A4-hämning)</p>	<p>Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång per dag kan resultera i suboptimalt C_{min} för darunavir. Om efavirenz ska tas i kombination med darunavir/ritonavir, bör regimen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger per dag användas. Denna kombination ska användas med försiktighet. Se även raden om ritonavir nedan.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg två gånger per dag/ 100 mg två gånger per dag/ 600 mg en gång per dag)</p>	<p>Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan.</p>
<p>Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz</p>	<p>Interaktion är inte studerad.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.</p>
<p>Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz</p>	<p>Interaktion är inte studerad.</p>	<p>Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.</p>
<p>Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg en gång per dag)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8–↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg q8hgavs tillsammans med efavirenz 600 mg per dag, (CYP3A4-induktion).</p> <p>Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>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.</p>
<p>Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger per dag/ 100 mg två gånger per dag/ 600 mg en gång per dag)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16–↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17 % (↓ 6–↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50 % (↓ 40–↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometrisk medelvärde för C_{min} för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärde för C_{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg q8h. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p> <p>Se även raden om ritonavir nedan.</p>

	HIV-1-infekterade patienter (n = 6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	
Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz Lopinavir/ritonavir/efavirenz (400/100 mg två gånger per dag/600 mg en gång per dag) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Betydande minskning av lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30–40 % Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger per dag utan efavirenz	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 per dag istället för 3 kapslar/5 ml två gånger per dag). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger per dag när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång per dag. Se även raden om ritonavir nedan.
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg en gång per dag)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8–↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10–↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
Ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger per dag/ 600 mg en gång per dag)	Ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18 % (↑ 6–↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12–↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9–↑ 86) ^b Kvälls-C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3–↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10–↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4–↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7–↑ 46) ^b (hämmning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger per dag var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer)	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, ska risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.

	förekom). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger per dygn) finns inte tillgängliga.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		
Maravirok/efavirenz (100 mg två gånger per dygn/ 600 mg en gång per dygn)	Maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 – ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir.
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofoviridisoproxil. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
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 tillsammans med en annan NNRTI.

Virushämmande medel mot hepatit C		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gånger gånger per dag/600 mg en gång per dag)	Boceprevir AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A4-induktion – effekt på boceprevir) *0-8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i 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 q8h/600 mg en gång per dag)	Telaprevir (jämfört med 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8–↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3–↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14–↓ 34%) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10–↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15–↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1–↓ 19) (CYP3A4-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 per dag/600 mg en gång per dag)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67–↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46–↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88–↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten (CYP3A4-enzyminduktion)	Samtidig användning av simeprevir och efavirenz resulterade i väsentligt sänkta plasma-koncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A4-induktion av efavirenz. Detta kan leda till utebliven behandlingseffekt för simeprevir. Samtidig användning av simeprevir och efavirenz rekommenderas inte.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Samtidig användning av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz ledde till minskad (cirka 50 %) systemisk exponering för velpatasvir. Mekanismen för effekten på velpatasvir är induktion av CYP3A och CYP2B6 via efavirenz. Samtidig behandling med sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz rekommenderas inte. Se produktresumén för

		sofosbuvir/velpatasvir för mer information.
Velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	Samtidig användning av velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir och efavirenz rekommenderas inte eftersom det kan ge minskade koncentrationer av velpatasvir och voxilaprevir. Se produktresumén för velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir för mer information.
Proteashämmare: Elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir ↔ efavirenz	Samtidig användning med efavirenz och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat eftersom detta kan leda till uteblivet virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir. Den uteblivna effekten beror på signifikant minskade plasmakoncentrationer av elbasvir och grazoprevir orsakade av CYP3A4-induktion (se avsnitt 4.3). Se produktresumén för elbasvir/grazoprevir för mer information.
Glekaprevir/pibrentasvir	↓ glekaprevir ↓ pibrentasvir	Samtidig användning av 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 forskrivningsinformationen för glekaprevir/pibrentasvir för mer information.
Antimikrobiella medel		
Azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång per dag)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
Klaritromycin/efavirenz (500 mg q12h/400 mg en gång per dag)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30–↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15–↓ 35) Klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18–↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32–↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3–↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46 % av icke-infekterade frivilliga	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.

	som erhö�ll efavirenz och klaritromycin.	
Andra makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data f�r en dosrekommendation saknas.
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin/efavirenz (300 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28–↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15–↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31–↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24–↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin b�r 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 ska övervägas när en dosjustering görs (se avsnitt 5.2).
Rifampicin/efavirenz (600 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15–↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11–↓ 28) C _{min} : ↓ 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 ska beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering �r nödvändig för rifampicin, inklusive för 600 mg.
Antimykotiska medel		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg en gång per dag)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21–↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20–↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27–↓ 58) (sänkta itrakonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) Hydroxiittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14–↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12–↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18–↓ 60)	Eftersom inget råd om dos för itrakonazol kan ges b�r alternativ antimykotisk behandling övervägas.

	Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	
Posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång per dag.	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 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 per dag/ 400 mg en gång per dag)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 %	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger per dag och dosen efavirenz måste minskas med 50 %, dvs till 300 mg en gång dagligen.
Vorikonazol/efavirenz (400 mg två gånger per dag/ 300 mg en gång per dag)	Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23–↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1–↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6–↑ 29) ** C _{max} : ↔** *jämfört med enbart 200 mg två gånger per dag ** jämfört med enbart 600 mg en gång per dag (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När behandling med vorikonazol avslutas ska man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
Flukonazol/efavirenz (200 mg en gång per dag/400 mg en gång per dag)	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.
Malariamedel		
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser med vardera 4 tabletter i 3 dagar/600 mg en gång per dag)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i en minskad antimalariaeffekt bör försiktighet iaktas när efavirenz ges tillsammans med aretmeter/lumefantrin-tabletter.
Atovakvon och proguanil hydroklorid/efavirenz (250/100 mg engångsdos/600 mg en gång per	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62–↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20–↓ 61)	Samtidig användning av atovakvon/proguanil med efavirenz ska undvikas.

dag)	Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7–↓ 65) C _{max} : ↔	
Maskmedel		
Prazikvantel/efavirenz eller ritonavir (engångsdos)	Prazikvantel: AUC: ↓ 77 %	Samtidig användning med efavirenz 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 av prazikvantel övervägas.
SYRAREducerande medel		
Aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/ 400 mg engångsdos) Famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/ 400 mg engångsdos)	Varken aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikonantacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDämpande medel		
Lorazepam/efavirenz (2 mg engångsdos/600 mg en gång per dag)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1–↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2–↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIkoagulantia		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins eller acenokumarols plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin eller acenokumarol.
ANTIkonvulsiva medel		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång per dag)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20–↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15–↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24–↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32–↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15–↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41–↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativ antikonvulsiv behandling ska övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin ska följas regelbundet.

	AUC vid steady-state, C_{\max} och C_{\min} för den aktiva karbamazepinmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	
Fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym ska plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.
Valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger per dag/600 mg en gång per dag)	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 ska 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 eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27–↓ 50) C_{\max} : ↓ 29 % (↓ 15–↓ 40) C_{\min} : ↓ 46 % (↓ 31–↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{\max} : ↑ 11 % (↑ 6–↑ 16) C_{\min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralin bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.
Paroxetin/efavirenz (20 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	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, kan samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
Noradrenalin och dopaminåterupptagshämmare		
Bupropion/efavirenz [150 mg engångsdos (fördröjd frisättning)/600 mg en gång per dag]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48–↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21–↓ 47) Hydroxibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 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.
ANTIISTAMINER		
Cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång per dag)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 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.
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
Diltiazem/efavirenz (240 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55–↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50–↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44–↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59–↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57–↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44–↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7–↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5–↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6–↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
Verapamil, felodipin, nifedipin	Interaktion är inte studerad.	Dosjustering av

och nikardipin	När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG-CoA-reduktashämmare		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34–↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1–↓ 26)</p> <p>2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13–↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0–↓ 23)</p> <p>4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0–↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9–↓ 51)</p> <p>Total mängd aktiva HMG-CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21–↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2–↓ 26)</p>	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
Pravastatin/efavirenz (40 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	<p>Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26–↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59–↑ 12)</p>	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
Simvastatin/efavirenz (40 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62–↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63–↓ 79)</p> <p>Simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39–↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32–↓ 58)</p> <p>Total mängd aktiva HMG-CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 60 % (↓ 52–↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55–↓ 78) (CYP3A4-induktion)</p> <p>Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C_{max}-värden</p>	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

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.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Orala: Etinylestradiol + norgestimol/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)	<p>Etinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14–↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62–↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39–↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79–↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79–↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77–↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80–↓ 90) (induktion av metabolism)</p> <p>Efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.</p>	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Injektion: depo- medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im 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 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.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

<p>Implantat: etonogestrel/efavirenz</p>	<p>Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsintroduktion har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.</p>	<p>En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).</p>
<p>IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL</p>		
<p>Immunosuppressiva medel som metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz</p>	<p>Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva medel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.</p>	<p>Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet ska följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.</p>
<p>ICKE-OPIOIDA ANALGETIKA</p>		
<p>Metamizol/efavirenz</p>	<p>Samtidig användning av efavirenz och metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en sänkt plasmakoncentration av efavirenz med potentiell minskning av kliniska effekter.</p>	<p>Därför ska försiktighet iaktas när metamizol och efavirenz ges samtidigt; kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska följas enligt vad som är lämpligt</p>
<p>OPIOIDER</p>		
<p>Metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35–100 mg en gång per dag/600 mg en gång per dag)</p>	<p>Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33–↓ 66) C_{max}: ↓ 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 i genomsnitt 22 % för att lindra abstinenssymtomen</p>	<p>Samtidig användning med efavirenz ska undvikas på grund av risken för QTc-förlängning (se avsnitt 4.3).</p>

Buprenorfin/naloxon/efavirenz	<p>Buprenorfin: AUC: ↓ 50 %</p> <p>Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 %</p> <p>Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>Trots minskningen i buprenorfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningsymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.</p>
-------------------------------	--	---

^a 90 % konfidensintervall om inget annat anges.

^b 95 % konfidensintervall.

Andra interaktioner: Efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva provresultat för cannabinoider i urin hos icke-infekterade och HIV-infekterade personer som erhållit 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

Kvinnor i fertil ålder

Se nedan och avsnitt 5.3. Efavirenz ska inte användas under graviditet, såvida inte patientens kliniska tillstånd kräver sådan behandling. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in.

Antikonceptionsmedel för män och kvinnor

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel 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

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 (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrörsdefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovidisproxilfumarat. 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 (Antiretroviral Pregnancy Registry). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt. 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. Förekomsten av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster till efavirenz-behandlade apor (se avsnitt 5.3).

Amning

Efavirenz har visats utsöndras i human modersmjölk. Det finns inte tillräcklig information gällande effekterna av efavirenz hos nyfödda/spädbarn. Risk för barnet kan inte uteslutas. Amning bör avbrytas

under behandling med efavirenz. För att undvika överföring av HIV rekommenderas att kvinnor som lever med HIV inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Effekten av efavirenz på hanars och honors fertilitet hos råttor har endast utvärderats vid dosexponeringar 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- eller honrättor (doser upp till 100 mg/kg, två gånger per dag) och påverkade inte sperma eller avkomma hos behandlade hanrättor (doser upp till 200 mg två gånger per dag). 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. Patienter ska instrueras att undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller handha maskiner om de upplever dessa symptom.

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 vanligast 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 centralnervösa symptom. Centralnervösa symptom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2–4 veckorna. Svåra hudreaktioner såsom Stevens–Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiska biverkningar inklusive svår depression, självmord och psykosliknande beteende och epileptiska anfall har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av efavirenz tillsammans med mat kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen under långtidsbehandling med 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 svårare allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), 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 också 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*
Psykiska störningar	

vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnestämning, hallucinationer, mani, paranoia, psykos†, suicidförsök, suicidtankar, katatoni*
sällsynta	vanföreställning‡, neuros‡, fullbordat självmord‡*
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	cerebellära koordinations- och balansrubbningsar†, störd uppmärksamhet (3,6 %), yrsel (8,5 %), huvudvärk (5,7 %), somnolens (2,0 %)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, epileptiska anfall, onormalt tänkande,* tremor†
Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	tinnitus†, vertigo
Blodkärl	
mindre vanliga	blodvallning†
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
vanliga	förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)* förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)*
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	leversvikt‡*
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6 %)*
vanliga	klåda
erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	fotoallergisk dermatit†
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Information rörande övervakning efter marknadsintroduktion

† Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet 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 enligt riktlinje gällande produktresumé (version 2, september 2009) baserat på ett övre uppskattat gränsvärde av det 95-procentiga 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. Efavirenzbehandlingen kan åter sättas in 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 retrospektiv 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:

	Efavirenzbehandling (n = 1 008)	Kontrollbehandling (n = 635)
djup depression	1,6 %	0,6 %
självordstankar	0,6 %	0,3 %
självordsförsök 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 svåra psykiska biverkningar med en frekvens mellan 0,3 % för maniska reaktioner till 2,0 % för både djup depression och självmordstankar. Efter marknadsintroduktion av läkemedlet har det också förekommit rapporter om självmord, vanföreställningar, psykosliknande beteende och katoni.

Centralnervösa symtom

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

Centralnervösa symtom 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 mediantid till debut av ett representativt centralnervöst symtom efter dosering 1 timme och median för duration var 3 timmar. Centralnervösa symtom 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 av dosen 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 centralnervösa symtom hos patienter behandlade med efavirenz generellt likartade med de i kontrollgruppen.

Leversvikt

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-infektion 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 förhöjda koncentrationer 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 hos 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 förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1 % av patienterna studien beroende på gall- eller leverproblem.

Amylas: I kliniska studier 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).

Pediatrik population

Biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (59 av 182 barn [32 %] som behandlades med efavirenz) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (svåra utslag rapporterades hos 6 av 182 [3,3 %] av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas.

Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B- eller C-infekterade 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-antikropppositiva). Bland de

dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för ULN-värdet hos 13 % av efavirenzbehandlade patienter och hos 7 % av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för ULN-värdet hos 20 % av patienterna i efavirenzgrupperna 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 godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: 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 per dag har rapporterat ökade centralnervösa symtom. En patient fick ofrivilliga muskelsammandragningar.

Behandling av överdosering med efavirenz bör bestå av allmänt understödande 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 höggradigt 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, ickenukleosider, hämmare av omvänt transkriptas, ATC-kod: J05AG03

Verkningsmekanism

Efavirenz är ett NNRTI-läkemedel för HIV-1-infektion. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av HIV-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant HIV-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser (α , β , γ eller δ).

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, positiv och 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 dygnsdoser på 600 mg i 14 dygn 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-tid, 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 dygnsdoser på 600 mg under 14 dygn (se avsnitt 4.5).

Antiviral aktivitet

Den koncentration av obundet efavirenz som krävs för 90 till 95 % hämning av vild-typsisolat eller zidovudinresistenta laboratorieodlade och kliniska isolat *in vitro* varierade mellan 0,46 till 6,8 nM i lymfoblastoida cellinjer, 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 de 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-positioner 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-läkemedel. Två av tre delavirdinresistenta 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 belegg 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 målenzymer som är inblandade. Risken för korsresistens mellan efavirenz och NRTI är låg på grund av att de har olika målbindningställen 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/mm³, eller på proteashämmare- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

Två kontrollerade studier (006 och ACTG 364) med cirka ett års duration med efavirenz i kombination med NRTI-läkemedel 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 per dag. 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 per dag. Standarddoser av NRTI-läkemedel 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-läkemedel eller proteashämmare. Medelvärdet för CD4-celler vid terapistart var 341 celler/mm³ 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 terapisivikt [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 ^d	n	Responsfrekvens (NC=F ^a), HIV-RNA i plasma		Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från baseline celler/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopior/ml (95 % C.I. b)	< 50 kopior/ml (95 % C.I. b)	
		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)

^a NC = F, avbruten behandling = terapisivikt.

^b C.I., konfidensintervall.

^c S.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

^d 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-läkemedel men inte med proteashämmare eller NNRTI-läkemedel. Till studie 020 rekryterades 327 patienter som hade behandlats med NRTI-läkemedel men inte med proteashämmare eller NNRTI-läkemedel. Läkare var tillåtna att ändra sina patienters NRTI-behandling vid påbörjad studie. Responsfrekvensen var högst hos de patienter som bytte NRTI-behandling.

Tabell 3: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

Studienummer; behandlingstid	n	Responsfrekvens (NC = F ^a) HIV-RNA i plasma				Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid baseline	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	celler/mm ³	(S.E.M. ^d)
Behandlingsregimer ^b							

Studie ACTG 364; 48 veckor		< 500 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	-	-	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	-	-	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	-	-	94	(13,6)
Studie 020; 24 veckor		< 400 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^aNC = F, avbruten behandling = terapisivikt.

^bEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir.

^cC.I, konfidensintervall för andel patienter med svar.

^dS.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

-, ej utfört.

Pediatrik population

Studie AI266922 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för efavirenz i kombination med didanosin och emtricitabin hos antiretroviralnaiva och antiretroviralerfarna pediatrika patienter. 37 patienter i åldern 3 månader till 6 år (i genomsnitt 0,7 år) behandlades med efavirenz. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer HIV-1 RNA 5,88 log₁₀ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler var 1 144 celler/mm³ och medelvärdet för andelen CD4+ var 25 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 132 veckor; 27 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med HIV-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid vecka 48 57 % (21/37) respektive 46 % (17/37). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckor var 215 celler/mm³ och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 6 %.

Studien PACTG 1021 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för efavirenz i kombination med didanosin och emtricitabin hos pediatrika patienter som var antiretroviralnaiva. 43 patienter i åldern 3 månader till 21 år (i genomsnitt 9,6 år) doserades med efavirenz. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer HIV-1 RNA 4,8 log₁₀ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 367 celler/mm³ och medelvärdet för andelen CD4+ 18 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 181 veckor; 16 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med HIV-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid vecka 48 77 % (33/43) respektive 70 % (30/43). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+-celler vid 48 veckors behandling var 238 celler/mm³ och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 13 %.

Studien PACTG 382 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för efavirenz i kombination med nelfinavir och en NRTI-medicinering hos antiretroviralnaiva och NRTI-erfarna pediatrika patienter. 102 patienter i åldern 3 månader till 16 år (i genomsnitt 5,7 år) behandlades med efavirenz. 87 % av patienterna hade fått tidigare antiretroviral behandling. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer HIV-1 RNA 4,57 log₁₀ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 755 celler/mm³ och medelvärdet för andelen CD4+ 30 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 118 veckor; 25 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med HIV-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid vecka 48 57 % (58/102) respektive 43 % (44/102). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckors behandling var 128 celler/mm³ och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 5 %.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Maximal plasmakoncentration för efavirenz på 1,6–9,1 μM uppnåddes 5 timmar efter tillförsel av perorala engångsdoser på 100 mg till 1 600 mg till icke-infekterade frivilliga. Dosrelaterade ökningarna i C_{max} - och AUC-värden 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_{max} , genomsnittlig C_{min} 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 per dag var den genomsnittliga steady-state C_{max} $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [genomsnitt \pm S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) och AUC $184 \pm 73 \mu\text{M timme}$ (40 %).

Påverkan av mat: Hos oinfekterade frivilliga ökade AUC och C_{max} efter en engångsdos på 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 höggradigt 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 per dag i minst en månad var koncentrationen i cerebrospinalvätskan mellan 0,26 till 1,19 % (genomsnitt 0,69 %) av motsvarande plasmakoncentration. Detta förhållande är ungefär 3-falt högre än den icke proteinbundna (fria) fraktionen av efavirenz i plasma.

Metabolism

Studier på människa och *in vitro*-studier med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av cytokrom P450-systemet till hydroxyleterade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxyleterade 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-enzymet och hämmade CYP2D6- och CYP1A2-enzymerna endast vid koncentrationer väl över de 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 ackumulation än den förväntade (22–42 % lägre) och en kortare halveringstid jämfört med 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-enzymerna, finns motsägande rapporter med både ökad och minskad exponering av substrat till dessa enzymer när de ges tillsammans med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten när det ges i kombination är inte klarlagd.

Eliminering

Efavirenz har en relativt lång halveringstid på åtminstone 52 timmar efter engångsdos 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 endosstudie fördubblades halveringstiden hos en patient med svårt 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 patienter

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 patienter.

Pediatrik population

De farmakokinetiska parametrarna för efavirenz vid steady-state hos pediatrika patienter förutsågs genom en populationsbaserad farmakokinetisk modell och sammanfattas i tabell 4 genom viktintervall som motsvarar de rekommenderade doserna.

Tabell 4: Förväntad steady-state-farmakokinetik för efavirenz (kapslar/kapselinnehåll) hos HIV-infekterade pediatrika patienter

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

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 erhållits 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 minst 1 år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människor 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 minst 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 okända.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (klass 101) (E460)
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa (LH-21)
Laktosmonohydrat
Hydroxipropylcellulosa (låg viskositets klass)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Krospovidon (typ B)
Natriumlaurilsulfat
Cellulosa, mikrokristallin (klass 200) (E460)
Krospovidon (typ A)
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos (typ 2910) (E464)
Makrogol
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och inne håll

Efavirenz Aurobindo 600 mg filmdragerade tabletter finns i klar PVC-/PVdC-aluminiumblisterförpackning och vit ogenomskinlig HDPE-burk med ett vitt ogenomskinligt polypropenlock.

Blisterförpackning: 30 och 90 tabletter

HDPE-burk: 30, 90 och 500 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. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMRET FÖR GOKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

31617

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 december 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.6.2023