

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Sandoz 600 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 600 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 95,29 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, filmdrasjert, kapselformet tablett (9,6 x 19,2 mm) med delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Efavirenz Sandoz er indisert ved antiviral kombinasjonsbehandling av voksne, ungdommer og barn som er 3 år eller eldre, som er infisert med humant immunsviktvirus-1 (HIV-1).

Efavirenz Sandoz er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med fremskreden HIV sykdom, dvs. hos pasienter med CD4-tall < 50 celler/mm³ eller etter mislykket behandling med regimer som inneholder proteasehemmere. Selv om det ikke er dokumentert kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere, er det foreløpig ufullstendige data angående effekten av kombinasjonsbehandling basert på proteasehemmere etter at regimer som inneholder Efavirenz Sandoz har mislykkes.

For et sammendrag av klinisk og farmakodynamisk informasjon, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

Dosering

Efavirenz Sandoz må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

For å forbedre toleransen for bivirkninger i nervesystemet, anbefales det at dosen tas ved sengetid (se pkt. 4.8).

Voksne og ungdom over 40 kg: Anbefalt dose av Efavirenz Sandoz i kombinasjon med en nukleosid analog revers transkriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt en gang daglig.

Efavirenz filmdrasjerte tabletter er ikke egnet for barn som veier mindre enn 40 kg. Andre efavirenzformuleringer er tilgjengelige for disse pasientene. Se medfølgende preparatomtaler for egnede formuleringer for pediatriske doseringer.

Dosejustering: Hvis efavirenz gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen til vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og dosen av efavirenz må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg en gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til den opprinnelige dosen med efavirenz (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz gis samtidig med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en økning av dosen med efavirenz til 800 mg/dag overveies (se pkt. 4.5) med bruk av andre efavirenzformuleringer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av en dose efavirenz utskilles imidlertid uforandret i urinen, så en svekket nyrefunksjon bør ha minimal påvirkning på utskillelsen av efavirenz (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: Pasienter med mild leversykdom kan behandles med sin vanlige anbefalte dose efavirenz. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på doserelaterte bivirkninger, spesielt symptomer fra nervesystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon: Sikkerhet og effekt av efavirenz hos barn under 3 års alder eller som veier mindre enn 13 kg har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør fortrinnsvis svelges hele, men kan deles i like doser om dosejustering er nødvendig eller for at det blir enklere å svelge tablettene.

Det anbefales at efavirenz tas på tom mage. Den økte konsentrasjonen av efavirenz som er observert når efavirenz tas sammen med mat kan gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrasjon med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, eller ergotalkaloider (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), fordi konkurransen med efavirenz om CYP3A4 kan resultere i en hemming av metabolismen av disse legemidlene og skape et potensiale for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon] (se pkt. 4.5).

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5).

Pasienter med:

- tidligere historie med plutselig død eller medfødt forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogram i familien, eller med enhver annen klinisk tilstand kjent for å forlenge QTc-intervallet.
- tidligere symptomatiske hjertearytmier eller med klinisk relevant bradykardi eller med kongestiv hjertesvikt fulgt av redusert sammentrekningshyppighet i venstre ventrikkle.
- alvorlige forstyrrelser i elektrolyttbalansen, f.eks. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (pro-arytmika).

Disse legemidlene inkluderer:

- antiarytmika i klasse IA og III
- nevroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika inkludert noen legemidler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- og triazoltypen
- visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- visse antimalariamidler
- metadon

Samtidig administrering av elbasvir/grazoprevir, på grunn av forventede signifikante reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5). Denne effekten skyldes CYP3A4- eller P-gp-induksjon av efavirenz og forventes å føre til tap av virologisk respons av elbasvir/grazoprevir.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Efavirenz må ikke brukes alene i behandlingen av HIV eller legges til som eneste nye legemiddel i et behandlingsregime som svikter. Resistent virus oppstår raskt når efavirenz administreres som monoterapi. Når det skal velges nytt antiretroviralt legemiddel til bruk i kombinasjon med efavirenz, må potensialet for viral kryssresistens tas i betraktning (se pkt. 5.1).

Det anbefales ikke å gi efavirenz sammen med kombinasjonstabletten som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat hvis ikke det er nødvendig for justering av dosen (for eksempel med rifampicin).

Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glecaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke, så vel som kombinasjonen med prazikvantel (se pkt. 4.5).

Ved samtidig forskrivning av andre legemidler med Efavirenz Sandoz bør de respektive preparatomtalene konsulteres.

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hvis et antiretroviralt legemiddel i et kombinasjonsregime må seponeres på grunn av mistanke om intoleranse, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig. Behandlingen med antivirale legemidler skal startes igjen samtidig når intoleransesymptomene er forsvunnet. Periodevis monoterapi med gradvis reintroduksjon av antiretrovirale legemidler er ikke anbefalt fordi det øker muligheten for seleksjon av resistente virus.

Utslett:

Mildt til moderat utslett er rapportert i kliniske studier med efavirenz og forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner. Kraftige utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sår dannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz må seponeres hos pasienter som utvikler kraftige utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinnen eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig for å unngå dannelse av resistente virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz til pasienter som avsluttet behandling med andre antiretrovirale legemidler i NNRTI-gruppen, er begrenset (se pkt. 4.8). Efavirenz anbefales ikke til pasienter som har hatt en livstruende kutan reaksjon (f.eks. Stevens-Johnson syndrom) mens de ble behandlet med en annen NNRTI-hemmer.

Psykiatriske symptomer:

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få disse alvorlige psykiatriske bivirkningene. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart for å få vurdert muligheten for at symptomene kan ha sammenheng med bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen ved fortsatt behandling oppveier nytten (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet:

Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsighet, konsentrasjonsproblemer og unormale drømmer er hyppig rapporterte bivirkninger hos pasienter som får efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2–4 ukene. Pasientene må informeres om at dersom disse vanlige symptomene opptrer, er det sannsynlig at de forbedres ved fortsatt behandling og at de ikke er et tegn på at etterfølgende mindre hyppige psykiatriske symptomer vil oppstå.

Sent innsettende nevrotoksisitet, inkludert ataksi og encefalopati (nedsatt bevissthet, forvirring, svekket psykomotorisk evne, psykose, delirium), kan forekomme måneder eller år etter oppstart av behandling med efavirenz. Noen tilfeller av sent innsettende nevrotoksisitet har forekommet hos pasienter med CYP2B6 genetiske polymorfismer, som er assosiert med økte efavirenz-nivåer til tross for standard dosering av efavirenz. Pasienter med tegn og symptomer på alvorlige nevrologiske bivirkninger skal undersøkes raskt for å vurdere om disse bivirkningene kan være relatert til bruk av efavirenz og hvorvidt seponering av efavirenz er nødvendig.

Anfall/krampeanfall:

Kramper har vært sett hos pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med anfallsepisoder i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antikonvulsiva som hovedsakelig metaboliseres via leveren, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital, kan det være påkrevet med periodisk overvåkning av plasmanivåene.

Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ble redusert i en interaksjonsstudie der karbamazepin ble gitt sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises hos pasienter med krampeanfall i anamnesen.

Leverreaksjoner:

Noen få rapporter viser forekomst av leversvikt hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzymmer bør overveies hos pasienter uten tidligere leverdysfunksjon eller andre risikofaktorer.

QTc-forlengelse

QTc-forlengelse har blitt observert ved bruk av efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Alternativer til efavirenz bør vurderes når det administreres sammen med et legemiddel med kjent risiko for torsades de pointes, eller når det administreres til pasienter med en høyere risiko for torsades de pointes.

Effekt av matinntak:

Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen av efavirenz (se pkt. 5.2) og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.8). Det anbefales at efavirenz tas på tom mage, helst ved sengetid.

Immunreaktiveringssyndrom:

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Vekt og metabolske parametere

Økning i vekt og blodlipid- og glukosenivåer kan forekomme ved antiretroviral behandling. Slike endringer kan til dels være koblet til sykdomskontroll og livsstil. Når det gjelder lipider finnes det i noen tilfeller evidens for behandlingseffekt, mens det for vektøkning ikke finnes sterk evidens for at dette er knyttet til noen spesifikk behandling. For overvåking av blodlipider og glukose henvises det til etablerte retningslinjer for behandling av HIV. Lipidforstyrrelser skal ha hensiktsmessig behandling.

Osteonekrose:

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Spesielle pasientgrupper:

Lever sykdom

Efavirenz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2) og anbefales ikke hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon på grunn av utilstrekkelige data til å bestemme hvorvidt en dosejustering er påkrevet. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 og det er begrenset klinisk erfaring fra pasienter med kronisk leversykdom, må forsiktighet utvises når efavirenz administreres til pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på doseavhengige

bivirkninger, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt for efavirenz hos pasienter med betydelige underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdommen eller vedvarende økning i serum transaminaser til mer enn 5 ganger øvre grense for normalområdet, bør nytten ved fortsatt behandling med efavirenz vurderes mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes (se pkt. 4.8).

Overvåkning av leverenzymene er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men siden mindre enn 1 % av efavirenz-dosen utskilles uforandret i urinen burde svekket nyrefunksjon påvirke utskillelsen av efavirenz minimalt (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt, og tett oppfølging er anbefalt hos slike pasienter.

Eldre

Det er for få eldre pasienter som er vurdert i kliniske studier til at man kan avgjøre om disse responderer annerledes enn yngre pasienter.

Pediatrik populasjon:

Efavirenz er ikke undersøkt hos barn som er under 3 år eller veier mindre enn 13 kg. Derfor bør efavirenz ikke gis til barn under 3 år. Efavirenz filmdrasjerte tabletter egner seg ikke for barn som veier mindre enn 40 kg.

Utslett ble rapportert hos 26 av 57 barn (46 %) behandlet med efavirenz i løpet av en 48 uker lang periode og var alvorlig hos tre pasienter. Profylaktisk behandling med egnede antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

Efavirenz Sandoz inneholder natrium og laktose

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Efavirenz induserer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Forbindelser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz.

Efavirenz hemmer også CYP3A4 *in vitro*. Teoretisk kan derfor efavirenz initielt øke eksponeringen for CYP3A4-substrater og det må utvises forsiktighet ved CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.3). Efavirenz kan indusere CYP2C19 og CYP2C9, men hemming av disse enzymene er også sett *in vitro* og den totale effekten av samtidig administrering av substrater av disse enzymene er uklar (se pkt. 5.2).

Eksponeringen for efavirenz kan økes når legemidlet gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer CYP3A4 eller CYP2B6-aktiviteten. Forbindelser eller urtepreparater (f.eks. *Ginkgo biloba*-ekstrakter og Johannesurt) som inducerer disse enzymene kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av Johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av efavirenz og metamizol, som er en induktor av metaboliserende enzymer, inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsake redusert plasmakonsentrasjon av efavirenz og mulig redusert klinisk effekt. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av metamizol og efavirenz, og klinisk respons og/eller legemiddelnivåer bør overvåkes på hensiktsmessig måte.

QT-forlengende legemidler

Efavirenz er kontraindisert ved samtidig administrering med legemidler (kan forårsake forlenget QTc-intervall og torsades de pointes) slik som: antiarytmika i klasse IA og III, nevroleptika og antidepressiva, visse antibiotika inkludert noen midler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- eller triazoltypen; visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol); cisaprid; flekainid; visse antimalariamidler og metadon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Efavirenz må ikke gis sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

Efavirenz skal ikke administreres sammen med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventede signifikante reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir forårsaket av induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Dette forventes å føre til tap av virologisk respons av elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

*Johannesurt (*Hypericum perforatum*)*

Samtidig administrasjon av efavirenz og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene av efavirenz kan bli redusert ved samtidig bruk av johannesurt fordi johannesurt kan indukere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og om mulig, efavirennivåene må kontrolleres. Efavirennivåene kan øke etter seponering av johannesurt, og det kan være nødvendig å justere efavirennivået. Den indukerende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling (se pkt 4.3).

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom efavirenz og proteasehemmere, andre antiretrovirale preparater enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 1 nedenfor (økning er angitt som « ↑ », reduksjon som « ↓ », ingen endring som « ↔ » og en gang hver 8. eller 12. time som « q8t » eller « q12t »). Konfidensintervall på 90 % eller 95 % er angitt i parentes hvis tilgjengelig. Studiene ble utført med friske frivillige dersom ikke annet er angitt.

Tabell 1: Interaksjoner mellom efavirenz og andre legemidler hos voksne

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA		
Antivirale midler mot HIV		
Proteasehemmere (PI)		
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg én gang daglig / 100 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administrering av atazanavir med en NNRT-hemmer er påkrevet, kan en økning av dosen av både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, vurderes sammen med tett klinisk overvåking.
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig / 200 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C _{min} kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg to ganger daglig* / 100 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig) *lavere enn anbefalte doser, liknende funn er forventet ved anbefalte doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 induksjon) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 hemming)	Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig kan resultere i suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, skal et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Denne kombinasjonen bør brukes med forsiktighet. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig / 100 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.
Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt.	Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t / 200 mg én gang daglig)	Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1000 mg q8t ble gitt sammen med efavirenz 600 mg daglig (CYP3A4-induksjon) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Den kliniske betydningen av den reduserte indinavirkonsentrasjonen er ikke fastslått, men graden av den observerte farmakokinetiske interaksjonen bør tas i betraktning når man velger et behandlingsregime som inneholder både efavirenz og indinavir. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg to ganger daglig / 100 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig)	Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 til ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 til ↓ 59) ^b Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Geometrisk gjennomsnittlig C _{min} for indinavir (0,33 mg/l) når det ble gitt sammen med ritonavir og efavirenz, var høyere enn gjennomsnittlig historisk C _{min} (0,15 mg/l) når indinavir ble gitt alene i dosen 800 mg q8t. Hos HIV-1-infiserte pasienter (n = 6)	

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	var farmakokinetikken av indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med data for friske frivillige.	
Lopinavir/Ritonavir bløte kapsler eller mikstur/Efavirenz Lopinavir/Ritonavir tabletter/Efavirenz (400/100 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig) (500/125 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig)	Vesentlig reduksjon i eksponeringen for lopinavir. Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40 % Lopinavirkonsentrasjoner tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz.	Sammen med efavirenz bør en økning av dosen av lopinavir/ritonavir bløt kapsel eller mikstur med 33 % overveies (4 kapsler/~6,5 ml to ganger daglig i stedet for 3 kapsler/5 ml to ganger daglig). Forsiktighet må utvises siden denne dosejusteringen kan være utilstrekkelig hos noen pasienter. Dosen av lopinavir/ritonavir tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig når den gis sammen med efavirenz 600 mg en gang daglig. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8t / 600 mg én gang daglig)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33) Kombinasjonen ble vanligvis godt tolerert.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig)	Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C _{max} : ↔ Morgen C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 til ↑ 86) ^b Kveld C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50) ^b	Ved bruk av efavirenz med lavdose ritonavir, må muligheten for en økning i forekomsten av efavirenz-relaterte bivirkninger vurderes, grunnet mulig farmakodynamisk interaksjon.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46)^b (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme) Når efavirenz ble gitt sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig, var kombinasjonen ikke godt tolerert (for eksempel forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og økning av leverenzymen). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelige for å kunne gi en doseringsanbefaling. Se også raden for ritonavir ovenfor. Bruk av efavirenz i kombinasjon med saquinavir som eneste proteasehemmer anbefales ikke.
CCR5 antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig)	Maraviroc: AUC₁₂: ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Konsentrasjoner av efavirenz er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Se preparatomtale (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
Hemmere av integrase kjedeoverføring		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose / -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C₁₂: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (UGT1A1 induksjon)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
NRT-hemmere og NNRT-hemmere		
NRTI-hemmere/Efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier med efavirenz og NRT-hemmere er ikke gjennomført for andre substanser enn lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproksilfumarat. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden NRT-hemmere metaboliseres på en annen måte enn efavirenz, og det er usannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
NNRT-hemmere/Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt.	Siden bruk av to NNRT-hemmere ikke har vist noen nytte med hensyn til effekt og sikkerhet, anbefales ikke samtidig administrering av efavirenz og en annen NNRT-hemmer.
Antivirale midler mot hepatitt C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 ganger daglig / 600 mg én gang daglig)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A induksjon - effekt på boceprevir) *0-8 timer Ingen effekt (↔) tilsvarende nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 %	Laveste plasmakonsentrasjon av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Den kliniske betydningen av denne observerte nedgangen i laveste boceprevirkonsentrasjon er ikke vurdert direkte.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg hver 8. time / 600 mg én gang daglig)	Telaprevir (750 mg hver 8. time): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19) % (CYP3A induksjon av efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir gis samtidig, bør doseringen av telaprevir være 1125 mg hver 8. time.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg en gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 % (CYP3A4 enzyminduksjon)	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz resulterte i signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av simeprevir på grunn av CYP3A induksjon av efavirenz, som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz anbefales ikke.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 %	Samtidig administrering av efavirenz og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3) fordi det kan føre til tap av virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette skyldes signifikante reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir og er forårsaket av CYP3A4- eller P-gp-induksjon (se preparatomtalen for elbasvir/grazoprevir for mer informasjon).
Sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/voxilapir	Sofosbuvir: C _{max} ↑ 38 %	Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil og

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
evir	Velpatasvir AUC ↓53 % C _{max} ↓47 % C _{min} ↓57 % Forventet: ↓ Voxilaprevir	sofosbuvir/velpatasvir har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir signifikant på grunn av CYP3A-induksjon av efavirenz, som kan føre til tap av terapeutisk effekt av velpatasvir. En lignende reduksjon i eksponering av voxilaprevir er forventet, selv om dette ikke er studert. Samtidig administrering av efavirenz og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir anbefales ikke (se preparatomtalen for sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for mer informasjon).
Glecaprevir/pibrentasvir	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glecaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivingsinformasjon for glecaprevir/pibrentasvir for mer informasjon.
Antibiotika		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg enkeltdose / 400 mg én gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg q12t / 400 mg én gang daglig)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔	Den kliniske betydningen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f.eks. azitromycin) kan overveies. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induksjon) Utslett ble sett hos 46 % av friske frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	
Andre makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin)/Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelige for å kunne gi en doseringsanbefaling.
Anthelmintiske midler		
Prazikvantel/Efavirenz	Forventet*: AUC : ↓ C _{max} : ↓ *basert på publiserte data.	Samtidig bruk av efavirenz med prazikvantel anbefales ikke på grunn av signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjoner av prazikvantel, med risiko for behandlingssvikt på grunn av økt levermetabolisme av efavirenz. Hvis kombinasjonen er nødvendig, kan det vurderes om dosen av prazikvantel skal økes.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 -induksjon)	Daglig dose av rifabutin bør økes med 50 % når den gis sammen med efavirenz. Dobling av rifabutindosen overveies i behandlingsregimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med efavirenz. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig vurdert. Det bør tas hensyn til individuell toleranse og virologisk respons når dosen justeres (se pkt. 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6)	Brukt sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer kan økning av daglig dose av efavirenz til 800 mg gi eksponering lik en daglig dose på 600 mg tatt uten rifampicin.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	induksjon)	Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons må vurderes når en dosejustering gjøres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering for rifampicin er nødvendig, inkludert 600 mg.
Antimykotika		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg q12t / 600 mg én gang daglig)	Itraconazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon i konsentrasjonen av itraconazol: CYP3A4-induksjon) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk endring.	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itraconazol, bør alternativ antimykotisk behandling overveies.
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg én gang daglig	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G induksjon)	Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz bør unngås med mindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg to ganger daglig / 400 mg en gang daglig) Vorikonazol/Efavirenz (400 mg to ganger daglig / 300 mg én gang daglig)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29) ** C_{max}: ↔ ** *sammenlignet med 200 mg to ganger daglig alene **sammenlignet med 600 mg én gang daglig alene (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme)	Når efavirenz gis sammen med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig, og dosen av efavirenz må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg en gang daglig. Når behandling med vorikonazol avsluttes, bør initialdosen av efavirenz gjenopptas.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg én gang daglig / 400 mg én gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ketokonazol og andre imidazolantimykotika	Interaksjon er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelige for å kunne gi en doseringsanbefaling.
ANTIMALARIA		
Artemeter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser med 4 tabletter hver i løpet av 3 dager / 600 mg én gang daglig)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: (CYP3A4 induksjon)	Siden reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin, eller lumefantrin kan føre til redusert effekt av antimalariamiddel, anbefales forsiktighet når efavirenz og artemeter/lumefantrin tabletter gis sammen.
Atovakvon og proguanil hydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeltdose /	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 til ↓ 84)	Samtidig bruk av atovakvon/proguanil og efavirenz bør unngås.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
600 mg én gang daglig)	C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 til ↓ 61) (induksjon av glukuronisering) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	
SYREREDUSERENDE MIDLER		
Aluminiumhydroksid-magnesiumhydroksid-simetikonantacida/ Efavirenz (30 ml enkeltdose / 400 mg enkeltdose) Famotidin/Efavirenz (40 mg enkeltdose / 400 mg enkeltdose)	Hverken aluminium/magnesiumhydroksidantacida eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz.	Samtidig administrering av efavirenz med legemidler som endrer magesyrens pH, forventes ikke å påvirke absorpsjonen av efavirenz.
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg enkeltdose / 600 mg én gang daglig)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 til ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 til ↑ 32) Disse endringene antas ikke å være klinisk signifikante.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner og effekt av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller reduseres av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet.
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) (reduksjon i konsentrasjonen av karbamazepin: CYP3A4-induksjon; reduksjon i konsentrasjonen av efavirenz: CYP3A4 og CYP2B6-induksjon) Steady-state AUC, C _{max} og C _{min} for den aktive karbamazepinepoksid-metabolitten forble uendret.	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling. Alternativ antikonvulsiv behandling bør overveies. Plasmanivåene for karbamazepin bør overvåkes regelmessig.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	Samtidig administrasjon av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	
Fenytoin, Fenobarbital og andre antikonvulsiva som er substrater for CYP450 isoenzymer	Interaksjon er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning i plasmakonsentrasjonen av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrater for CYP450 isoenzymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når efavirenz gis sammen med et antikonvulsivt middel som er et substrat for CYP450 isoenzymer, må nivåene av de antikonvulsive midlene overvåkes regelmessig.
Valproinsyre/Efavirenz (250 mg to ganger daglig / 600 mg én gang daglig)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder at det ikke er noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz. Pasientene bør overvåkes med tanke på kontroll av kramper.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatrin og gabapentin utelukkende elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de vil konkurrere om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.

ANTIDEPRESSIVA

Selektive Serotoninreopptakshemmere (SSRIer)

Sertralin/Efavirenz (50 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 induksjon)	Sertralindosen bør økes i henhold til klinisk respons. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Paroksetin/Efavirenz (20 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Fluoksetin/Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har lignende metabolske profil som paroksetin, dvs. sterk hemmende effekt på CYP2D6, kan det forventes lignende mangel på interaksjon for fluoksetin.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Noradrenalin og dopamin reopptakshemmere		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot) / 600 mg én gang daglig]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 induksjon)	Økning i bupropiondose bør endres i henhold til klinisk respons, men anbefalt maksimaldose av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
ANTIHIISTAMINER		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg enkeltdose / 600 mg én gang daglig)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse endringene er ikke antatt å være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Kalsiumkanalblokkere		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26)	Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induksjon) Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke antatt å være klinisk signifikante.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nicardipin	Interaksjon er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkeren.	Dosen av kalsiumkanalblokkeren bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for kalsiumkanalblokkeren).

LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER

HMG Co-A Reduktasehemmere

Atorvastatin/Efavirenz (10 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26) 2-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23) 4-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51) Totale aktive HMG Co-A-reduktasehemmere: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av atorvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for atorvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av pravastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for pravastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58)	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av simvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for simvastatin). Ingen

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	Totale aktive HMG Co-A - reduktasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 induksjon) Samtidig administrasjon av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirket ikke AUC eller C _{max} -verdiene for efavirenz.	dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, og det forventes derfor ingen interaksjon med efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA		
Oralt: Etinyløstradiol+Norgestimat/ Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg én gang daglig / 600 mg en gang daglig)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolismen) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske betydningen av disse virkningene er ikke kjent.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
Injeksjon: Depomedroksyprogesteron-acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. enkeltdose DMPA)	I en 3-måneders interaksjonsstudie ble det ikke sett signifikante endringer i de farmakokinetiske parametrene for MPA mellom personer som fikk antiretroviral behandling som inneholdt efavirenz, og personer som ikke fikk	Fordi tilgjengelig informasjon er begrenset, må en pålitelig barriereprevensjon benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre forsøksleger, til tross for at plasmanivåene av MPA var mer variable i den andre studien. I begge studiene holdt progesteronnivåene i plasma seg lave for personer som fikk efavirenz og DMPA, i overensstemmelse med suppresjon av ovulasjonen.	
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Redusert eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Etter markedsføring har det forekommet sporadiske rapporter om prevensjonssvikt med etonogestrel hos pasienter som har fått efavirenz.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. cyklosporin, takrolimus, sirolimus) / Efavirenz	Interaksjon er ikke undersøkt. Redusert eksponering for immunsuppressive midler kan forventes (CYP 3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponeringen for efavirenz.	Dosejustering av det immunsuppressive midlet kan være påkrevet. Nøye overvåkning av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst 2 uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales ved oppstart eller avslutning av behandling med efavirenz.
OPIOIDER		
Metadon/Efavirenz (stabilt vedlikehold, 35–100 mg én gang daglig / 600 mg én gang daglig)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induksjon) I en studie hos HIV-infiserte sprøytebrukere førte samtidig administrasjon av efavirenz og	Samtidig administrering med efavirenz skal unngås på grunn av risikoen for QTc-forlengelse (se pkt. 4.3).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	metadon til en reduksjon av plasmanivåene for metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å lindre abstinenssymptomene.	
Buprenorfin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Til tross for redusert eksponering for buprenorfin viste ingen pasienter symptomer på abstinens. Dosejustering av buprenorfin eller efavirenz er antakelig ikke nødvendig når preparatene gis samtidig.

^a 90 % konfidensintervall dersom ikke annet er angitt.

^b 95 % konfidensintervall.

Andre interaksjoner: efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive resultater av cannabinoidtesten i urin har blitt rapportert i enkelte screening assays hos både ikke-infiserte og HIV-infiserte personer som fikk efavirenz. Påvisning ved hjelp av en mer spesifikk metode som f.eks. gasskromatografi/massespektrometri anbefales i slike tilfeller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner:

Barriereprevensjon må alltid benyttes sammen med annen form for prevensjon (f.eks. p-piller eller annen hormonell prevensjon, se pkt. 4.5). På grunn av den lange halveringstiden for efavirenz anbefales adekvat prevensjon i 12 uker etter seponering av efavirenz.

Graviditet

Efavirenz skal ikke brukes under graviditet med mindre pasientens kliniske tilstand krever slik behandling.

Kvinner som kan bli gravide må ta graviditetstest før de starter behandling med efavirenz (se pkt. 5.3).

Det har til sammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevralrørsdefekter, inkludert meningocele, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester (ekskludert eventuelle efavirenz-inneholdende kombinasjonstabletter med fast dose). Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) inkludert hendelser forenlig med nevralrørsdefekter er rapportert med kombinasjonstabletten med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevralrørsdefekt oppstår i løpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet

har nevralrørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz i løpet av første trimester av en graviditet.

Pr. juli 2013 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (Antiretroviral Pregnancy Registry) mottatt prospektive rapporter om 904 svangerskap, der mor har vært eksponert for efavirenz-inneholdende behandlingsregimer i første trimester, som resulterte i 766 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevralrørsdefekt. Frekvensen og typen av andre fødselsdefekter lignet de som ble sett hos barn som har vært eksponert for behandlingsregimer som ikke inneholder efavirenz, og hos de i den HIV-negative kontrollen. Forekomsten av nevralrørsdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5–1 tilfelle per 1000 levende fødsler. 21

Misdannelser er sett hos foster fra efavirenz-behandlede apekatter (se pkt. 5.3).

Amming

Det er påvist at efavirenz blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på effekt av efavirenz hos nyfødte/spedbarn. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med efavirenz. Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke ammer sine barn under noen omstendighet for å forhindre overføring av HIV.

Fertilitet

Effekten av efavirenz på hann- og hunnrotters fertilitet er kun vurdert ved doser som ga systemisk legemiddeleksponering lik eller lavere enn det som oppnås hos mennesker som får anbefalt dose efavirenz. I disse studiene påvirket ikke efavirenz paring eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (doser inntil 100 mg/kg/2 ganger daglig) og påvirket ikke sæd eller avkom av behandlede hannrotter (doser inntil 200 mg/2 ganger daglig). Reproduksjonsevnen til avkom født av hunnrotter som fikk efavirenz, ble ikke påvirket.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Efavirenz kan forårsake svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Efavirenz er undersøkt hos over 9000 pasienter. I en undergruppe på 1008 voksne pasienter, som fikk 600 mg efavirenz daglig i kombinasjon med proteasehemmere og/eller NRT-hemmere i kontrollerte kliniske studier, var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med i det minste moderat alvorlighetsgrad rapportert hos minst 5 % av pasientene, utslett (11,6 %), svimmelhet (8,5 %), kvalme (8,0 %), hodepine (5,7 %) og tretthet (5,5 %). De mest merkbare bivirkningene med efavirenz er utslett og symptomer fra sentralnervesystem. Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis like etter behandlingsstart og gir seg vanligvis etter de første 2–4 ukene. Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, psykiatriske bivirkninger som alvorlig depresjon, selvmord og psykoselignende oppførsel, og krampeanfall er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Efavirenz Sandoz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen ved langtidsbruk av behandlingsregimer som inneholder efavirenz ble vurdert i en kontrollert studie (006) hvor pasientene fikk enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, median varighet 180 uker), efavirenz + indinavir (n = 415, median varighet 102 uker) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401,

median varighet 76 uker). Langtidsbruk av efavirenz i denne studien førte ikke til noen nye bekymringer angående sikkerheten.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger med moderat eller høyere alvorlighetsgrad rapportert i kliniske studier med anbefalt dose efavirenz i kombinasjonsbehandling (n = 1008), og med minimum en mulig sammenheng med behandlingen (basert på utprøvers vurdering), er oppsummert nedenfor. Bivirkninger som er observert etter markedsføring i tilknytning til antiretrovirale behandlingsregimer som inneholder efavirenz, er også inkludert og skrevet i kursiv.

Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Forstyrrelser i immunsystemet	
mindre vanlige	hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
vanlige	hypertriglyseridemi*
mindre vanlige	hyperkolesterolemi*
Psykiatriske lidelser	
vanlige	unormale drømmer, angst, depresjon, søvnløshet*
mindre vanlige	humørsvingninger, aggresjon, forvirringstilstander, eufori, hallusinasjoner, mani, paranoia, <i>psykose</i> [†] , selvmordsforsøk, selvmordstanker*, katatoni*
sjeldne	<i>vrangforestillinger</i> [†] , <i>nevrose</i> [†] , <i>fullført selvmord</i> [†] , *
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	<i>koordinasjons- og balanseforstyrrelser knyttet til lillehjernen</i> [†] , svekket konsentrasjonsevne (3,6 %), svimmelhet (8,5 %), hodepine (5,7 %), søvnighet (2,0 %)*
mindre vanlige	opphisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker, <i>tremor</i> [†]
Ikke kjent	encefalopati
Øyesykdommer	

mindre vanlige	tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	
mindre vanlige	<i>tinnitus</i> †, vertigo
Karsykdommer	
mindre vanlige	<i>rødme</i> †
Gastrointestinale sykdommer	
vanlige	magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
mindre vanlige	pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
vanlige	økt aspartat aminotransferase (ASAT)*, økt alanin aminotransferase (ALAT)*, økt gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mindre vanlige	akutt hepatitt
rare	<i>leversvikt</i> ‡, *
Hud- og underhudssykdommer	
svært vanlige	utslett (11,6 %)*
vanlige	kløe
mindre vanlige	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom*
sjeldne	<i>fotoallergisk dermatitt</i> †
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	tretthet

*, †, ‡ Se *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for mer detaljer.*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Informasjon vedrørende bivirkningsovervåkning etter markedsføring

† Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, frekvensene ble derimot beregnet på bakgrunn av data fra 16 kliniske forsøk (n=3969).

‡ Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, men ikke rapportert som legemiddelrelaterte hendelser hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske forsøk.

Frekvenskategorien «sjeldne» var definert i henhold til «A Guideline on summary of Product Characteristics (SmPC) (rev. 2, Sept 2009) på bakgrunn av den estimerte øvre delen av 95 % konfidensintervallet for 0 hendelser, gitt antall personer behandlet med efavirenz i disse kliniske forsøkene (n = 3969).

Utslett: I kliniske studier fikk 26 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz hudutslett sammenlignet med 17 % av pasientene i kontrollgruppene. Hudutslett ble ansett som behandlingsrelatert hos 18 % av pasientene behandlet med efavirenz. Alvorlig utslett forekom hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz, og 1,7 % seponerte behandlingen på grunn av utslett. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %.

Utslettene er vanligvis milde til moderate makulopapulære huderupsjoner som oppstår innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvinner utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen på grunn av utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz startes igjen.

Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler i klassen av NNRT-hemmere klassen, er begrenset Rapportert forekomst av tilbakevendende utslett etter overføring fra nevirapin til efavirenz-terapi, primært basert på retrospektive kohortdata fra publisert litteratur, varierte fra 13 til 18 % sammenlignet med forekomst observert i pasienter behandlet med efavirenz i kliniske studier. (Se pkt. 4.4).

Psykiatriske symptomer: Alvorlige psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. i kontrollerte studier var frekvensen av spesifikke alvorlige psykiatriske hendelser:

	Efavirenzregime (n=1,008)	Kontrollregime (n=635)
- alvorlig depresjon	1,6 %	0,6 %
- selvmordstanker	0,6 %	0,3 %
- ikke-fatale selvmordsforsøk	0,4 %	0 %
- aggressiv oppførsel	0,4 %	0,3 %
- paranoide reaksjoner	0,4 %	0,3 %
- maniske reaksjoner	0,1 %	0 %

Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkningene, med frekvens for hver av bivirkningene ovenfor i området 0,3 % for maniske reaksjoner til 2,0 % for både alvorlig depresjon og selvmordstanker. Etter markedsføring er det også rapportert om selvmord, vrangforestillinger og psykoselignende oppførsel og katatoni.

Symptomer fra nervesystemet: Vanlig rapporterte bivirkninger i kontrollerte kliniske studier inkluderte, men var ikke begrenset til: svimmelhet, søvnløshet, døsighet, svekket konsentrasjonsevne og unormale drømmer.

Symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet ble sett hos 19 % (alvorlige 2,0 %) av pasientene sammenlignet med 9 % (alvorlige 1,0 %) av pasientene som fikk kontrollbehandling. I kliniske studier har 2 % av pasientene som ble behandlet med efavirenz sluttet med behandlingen på grunn av slike symptomer.

Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis første eller andre dag av behandlingen og gir seg generelt etter de første 2–4 ukene. I en studie med frivillige uten infeksjon, var median tid for starten av et representativt symptom fra nervesystemet 1 time etter dosering, og median varighet var 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan opptre oftere når efavirenz tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirenznivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene og kan anbefales de første ukene av behandlingen og for pasienter som fortsetter å ha disse symptomene (se pkt. 4.2). Dosereduksjon eller deling av den daglige dosen har ikke vist seg å være fordelaktig.

Analysen av langtidsdataene viste at utover 24 ukers behandling var insidensen for nye symptomer fra nervesystem hos pasienter behandlet med efavirenz, vanligvis lik de i kontrollarmen.

Ataksi og encefalopati assosiert med høye nivåer av efavirenz, er rapportert etter markedsføring måneder eller år etter oppstart av behandling med efavirenz (se pkt. 4.4).

Leversvikt: Enkelte av rapportene om leversvikt etter markedsføring, inkludert tilfeller hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, var kjennetegnet av et fulminant forløp, som i noen tilfeller progredierte til transplantasjon eller død.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Unormale laboratorieverdier:

Leverenzymmer: Økning i ASAT og ALAT til mer enn fem ganger øvre grense for normalområdet ble sett hos 3 % av 1008 pasienter behandlet med 600 mg efavirenz (5–8 % etter langtidsbehandling i studie 006). Liknende økninger ble sett hos pasienter som fikk kontrollbehandling (5 % etter langtidsbehandling). Økning i GGT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 4 % av alle pasientene behandlet med 600 mg efavirenz og 1,5–2 % av pasientene som fikk kontrollbehandling (7 % hos efavirenzbehandlede pasienter og 3 % hos kontrollpasienter etter langtids behandling). Enkeltilfeller av økning i GGT hos pasienter som fikk efavirenz kan reflektere enzyminduksjon. I langtidsstudien (006) sluttet 1 % av pasientene i hver behandlingsgruppe på grunn av lever- eller galleveissykdommer.

Amylase: I en undergruppe på 1008 pasienter i kliniske studier, ble asymptomatiske økninger i serumamylase større enn 1,5 ganger øvre normal verdi sett hos 10 % av pasientene behandlet med efavirenz og 6 % av pasientene på sammenligningsbehandling. Den kliniske signifikansen av asymptomatiske økninger i serumamylase er ukjent.

Metabolske parametere

Vekt og nivåer av blodlipider og glukose kan øke ved antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Bivirkninger rapportert hos barn var generelt lik bivirkninger hos voksne.

Utslett ble rapportert oftere hos barn (i en klinisk studie med 57 barn som fikk efavirenz i en periode på 48 uker, ble utslett rapportert hos 46 %) og var ofte av mer alvorlig grad enn hos voksne (alvorlig utslett ble rapportert hos 5,3 % av barn). Profylakse med passende antihistaminer kan overveies før behandlingsstart med efavirenz hos barn. Selv om det er vanskelig for yngre barn å rapportere nevrologiske symptomer, virker det som om disse symptomene oppstår sjeldnere hos barn og generelt er mildere. I studien med 57 barn opplevde 3,5 % av pasientene nevrologiske symptomer av moderat alvorlighetsgrad, hovedsakelig svimmelhet. Ingen barn hadde alvorlige symptomer eller måtte avbryte behandlingen på grunn av nevrologiske symptomer.

Andre spesielle populasjoner

Leverenzymmer hos pasienter som også er infisert med hepatitt B eller C: I langtidsstudien 006 var 137 av pasientene i behandlingsregimer med efavirenz (median behandlingsvarighet 68 uker) og 84 av pasientene i kontrollregimet (median varighet 56 uker) seropositive ved screening for hepatitt B (positive for overflateantigen) og/eller C (hepatitt C antistoffpositive). Blant co-infiserte pasienter i studie 006 utviklet 13 % av de efavirenz-behandlede pasientene og 7 % i kontrollgruppen økning i ASAT på mer enn fem ganger øvre grense for normalområdet, og henholdsvis 20 % og 7 % utviklet økning i ALAT til mer enn fem ganger øvre grense for normalområdet. Blant co-infiserte pasienter sluttet 3 % av pasientene som ble behandlet med efavirenz og 2 % i kontrollgruppen på grunn av leversykdommer (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg to ganger daglig har rapportert økning i symptomer fra nervesystemet. Én pasient opplevde ufrivillige muskelkontraksjoner.

Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåkning av puls og blodtrykk, samt observasjon av pasientens kliniske status. Administrasjon av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert legemiddel. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel til systemisk bruk, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere.
ATC-kode: J05A G03

Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRT-hemmer av HIV-1. Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant HIV-2 RT eller cellulær DNA polymerase (α , β , γ eller δ).

Hjerteelektrofysiologi: Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble undersøkt i en åpen, positiv- og placebokontrollert krysningsstudie på QT med faste enkeltsekvenser med 3 perioder og 3 behandlinger hos 58 friske forsøkspersoner med økt forekomst av CYP2B6-polymorfismer. Gjennomsnittlig C_{max} for efavirenz etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager hos forsøkspersoner med CYP2B6*6/*6- genotype var 2,25 ganger den gjennomsnittlige C_{max} observert hos forsøkspersoner med CYP2B6*1/*1-genotype. Det ble observert en positiv sammenheng mellom efavirenzkonsentrasjonen og QTc-forlengelse. Basert på sammenhengen mellom konsentrasjon og QTc er gjennomsnittlig QTc-forlengelse og dens øvre grense for 90 %-konfidensintervall 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøkspersoner med CYP2B6*6/*6-genotype etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager (se pkt. 4.5).

Antiviral aktivitet: Konsentrasjonen av fri efavirenz som trengs for å hemme 90 til 95 % av villtype eller zidovudin-resistente laboratorie- eller kliniske isolater *in vitro* varierte fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinjer, mononukleære celler i perifert blod (PBMC) og makrofag-/monocyttkulturer.

Resistens: Effekten av efavirenz i cellekulturer på virale varianter med aminosyresubstitusjoner i posisjon 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitusjoner i proteasen, er lik effekten som er sett på virusstammer av villtype. De enkeltsubstitusjoner som ga høyest resistens mot efavirenz i cellekultur falt sammen med en leucin-til-isoleucin endring i posisjon 100 (L100I, 17 til 22 ganger resistens) og en lysin-til-asparagin endring i posisjon 103 (K103N, 18 til 33 ganger resistens). Mer enn 100 ganger tap av følsomhet ble sett for HIV varianter som uttrykker K103N i tillegg til andre aminosyresubstitusjoner i RT.

K103N var den hyppigste RT-substitusjonen sett i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz i kombinasjon med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutasjonen ble sett hos 90 % av pasientene behandlet med efavirenz som fikk virologisk svikt. Substitusjoner i RT posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Mønsteret i aminosyresubstitusjonene i RT assosiert med resistensen for efavirenz var uavhengig av andre antivirelle legemidler brukt i kombinasjon med efavirenz.

Kryssresistens: Kryssresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin i cellekulturer viste at K103N substitusjonen faller sammen med tap av følsomhet for alle tre NNRT-hemmere. To av tre undersøkte delavirdin-resistente kliniske isolater var kryssresistente for efavirenz og inneholdt K103N substitusjonen. Et tredje isolat som hadde en substitusjon i posisjon 236 av RT, var ikke kryssresistent for efavirenz.

Virale isolater fra PBMCs fra pasienter inkludert i kliniske studier med efavirenz som viste tegn på behandlingssvikt (økt virusmengde) ble undersøkt med hensyn på følsomhet for NNRT-hemmere. Tretten isolater tidligere karakterisert som efavirenz-resistente var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRT-hemmer-resistente isolatene hadde K103N eller en valin-til-isoleucin substitusjon i posisjon 108 (V108I) i RT. Tre av de undersøkte efavirenz-isolatene fra pasienter som ikke reagerte på behandlingen, forble følsomme overfor efavirenz i cellekulturer og var også følsomme overfor nevirapin og delavirdin.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere er lavt på grunn av de forskjellige enzymmålene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRT-hemmere er lav på grunn av de forskjellige bindingsstedene på målet og virkningsmekanismen.

Klinisk effekt

Efavirenz er ikke undersøkt i kontrollerte studier med pasienter med fremskreden HIV-sykdom, det vil si med CD4 tall < 50 celler/mm³, eller hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere eller NNRT-hemmere. Klinisk erfaring fra kontrollerte studier med kombinasjoner som inneholder didanosin eller zalcitabin er begrenset.

To kontrollerte studier (006 og ACTG 364) med ca. ett års varighet hvor efavirenz ble gitt i kombinasjon med NRT-hemmere og/eller proteasehemmere, har gitt reduksjon i virusmengde til under analysemetodens kvantifiseringsgrense og økning i CD4 lymfocytter hos HIV-infiserte pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling og hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRT-hemmere. Studie 020 viste lignende aktivitet i løpet av 24 uker hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRT-hemmer. I disse studiene var efavirenz dosen 600 mg en gang daglig; indinavirdosen var 1000 mg hver 8. time brukt sammen med efavirenz og 800 mg hver 8. time brukt uten efavirenz. Nelfinavirdosen var 750 mg 3 ganger daglig. Standarddoser for NRT-hemmere gitt hver 12. time ble brukt i alle disse studiene.

I den åpne og randomiserte 006 studien ble efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir sammenlignet med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1266 pasienter som ikke hadde vært behandlet med

efavirenz, lamivudin, NNRT-hemmere eller proteasehemmere tidligere. Gjennomsnittlig antall CD4 celler ved baseline var 341 celler/mm³ og gjennomsnittlig HIV-RNA nivå var 60250 kopier/ml. Effektrésultatene for 006 studien hos en subgruppe på 614 pasienter som hadde vært inkludert i studien i minst 48 uker finnes i tabell 2. I analysen av andel respondere (ikke fullført er lik behandlingssvikt i analysen [NC = F]), ble pasienter som avsluttet studien tidlig av en eller annen grunn, eller som hadde manglende HIV-RNA målinger som enten ble gjort før eller etter en måling over analysemetodens kvantifiseringsgrense antatt å ha HIV-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml ved de manglende tidspunktene.

Tabell 2: Effektrésultater for studie 006

		Andel respondere (NC = F ^a) Plasma HIV-RNA		Gj.snitt endring i antall CD4-celler fra baseline celler/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopier/ml (95 % C.I. ^b)	< 50 kopier/ml (95 % C.I. ^b)	
Behandlings-regime ^d	n	48 uker	48 uker	48 uker
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, ikke fullført = behandlingssvikt.

^b C.I., konfidens intervall.

^c S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Resultatene ved 168 uker fra 006 studien (160 pasienter fullførte studien behandlet med EFV + IDV, 196 pasienter med EFV + ZDV + 3TC og 127 pasienter med IDV + ZDV + 3TC) antyder at responsen er vedvarende ved langtidsbruk når en ser på andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml, HIV RNA < 50 kopier/ml og gjennomsnittlig endring i antall CD4 celler fra baseline.

Effektrésultatene for studiene ACT 364 og 020 finnes i tabell 3. I studie ACTG 364 ble det inkludert 196 pasienter som hadde vært behandlet med NRT-hemmere men ikke med proteasehemmere eller NNRT-hemmere. I studie 020 ble det inkludert 327 pasienter som hadde vært behandlet med NRT-hemmere, men ikke med proteasehemmere eller NNRT-hemmere. Legen kunne endre pasientenes regime av NRT-hemmere når de ble inkludert i studien. Andelen respondere var høyest hos pasienter som endret NRT-hemmere.

Tabell 3: Effektrésultater for studiene ACTG 364 og 020

		Andel respondere (NC = F ^a) Plasma HIV-RNA				Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra utgangspunktet	
		n	% (95 % C.I. ^c)	% (95 % C.I.)		celler/mm ³	(S.E.M. ^d)
Studienummer/ Behandlingsregime ^b							
Studie ACTG 364 48 uker			< 500 kopier/ml	< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRT-	65	70	(59,82)	---	---	107	(17,9)

hemmere							
EFV + NRT-hemmere	65	58	(46,70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRT-hemmere	66	30	(19,42)	---	---	94	(13, 6)

Studie 020	< 400 kopier/ml			< 50 kopier/ml			
24 uker							
EFV + IDV + NRT-hemmere	157	60	(52,68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV + NRT-hemmere	170	51	(43,59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC= F, ikke fullført = behandlingssvikt

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosid reverstranskriptasehemmer; NFV, nelfinavir

^c C.I., konfidensintervall for antall pasienter som responderte

^d S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet

---, ikke testet

Pediatrisk populasjon

ACTG 382 er en pågående ukontrollert studie med 57 NRTI-erfarne pediatriske pasienter (3–16 år) som undersøker farmakokinetikk, antiviral aktivitet og sikkerhet ved efavirenz i kombinasjon med nelfinavir (20–30 mg/kg gitt tre ganger daglig) og én eller flere NRTI-er. Startdosen med efavirenz tilsvarte en dose på 600 mg (justert i henhold til beregnet kroppsstørrelse basert på vekt). Responsrate basert på en NC = F-analyse av prosentandelen pasienter med plasma HIV-RNA < 400 kopier/ml etter 48 uker var 60 % (95 % KI 47, 72), og 53 % (KI 40, 66) basert på prosentandelen pasienter med plasma HIV-RNA < 50 kopier/ml. Gjennomsnittlig CD4 celletall var økt med $63 \pm 34,5$ celler/mm³ fra baseline. Varigheten av responsen var tilsvarende det som ble observert hos voksne pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6–9,1 µM ble oppnådd etter 5 timer etter en enkel peroral dose på 100 mg til 1600 mg gitt til friske frivillige. Doserelaterte økninger i C_{max} og AUC ble sett ved doser opp til 1600 mg. Økningene var mindre enn proporsjonale, noe som tyder på minsket absorpsjon ved høyere doser. Tid til maksimale plasmakonsentrasjoner (3–5 timer) forandret seg ikke etter flere doser, og steady-stateplasmakonsentrasjoner ble nådd etter 6–7 dager.

Hos HIV-infiserte pasienter ved steady state var gjennomsnittlig C_{max} , gjennomsnittlig C_{min} og gjennomsnittlig AUC lineære ved daglige doser på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg en gang daglig, var steady state C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29 %) [gjennomsnittlig $\pm$ S.D. (% C.V.)], steady state C_{min} var $5,6 \pm 3,2$ µM (57 %) og AUC 184 ± 73 µM·h (40 %).

Effekt av matinntak AUC og C_{max} etter en enkelt dose på 600 mg efavirenz filmdrasjerte tabletter hos friske frivillige økte med henholdsvis 28 % (90 % KI: 22–33 %) og 79 % (90 % KI: 58–102 %) når efavirenz ble gitt sammen med et måltid med høyt fettinnhold i forhold til gitt ved faste (se pkt. 4.4).

Distribusjon

Efavirenz er sterkt bundet (ca. 99,5–99,75 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. I HIV-1 infiserte pasienter (n = 9) som fikk efavirenz 200– 600 mg en gang daglig i minst en måned, var konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken fra 0,26 til 1,19 % (gjennomsnittlig 0,69 %) av tilsvarende plasmakonsentrasjon. Denne andelen er ca. 3 ganger høyere enn ikke-protein-bundet (fri) fraksjon av efavirenz i plasma.

Biotransformasjon

Studier i mennesker og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450-systemet til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glukuronisering av de hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antydde at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isozymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450 isozymene 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner oppnådd i klinikken.

Eksposering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote G516T genetiske varianten av isoenzymet CYP2B6. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av efavirenzrelaterte bivirkninger kan ikke utelukkes.

Det er vist at efavirenz induserer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme som kan være klinisk relevant hos noen pasienter. Hos frivillige uten infeksjon førte flere doser på 200– 400 mg per dag i 10 dager til et lavere enn estimert omfang av akkumulering (22–42 % lavere) og en kortere terminal halveringstid sammenlignet med administrasjon av enkeltdose (se nedenfor). Det er også vist at efavirenz induserer UGT1A1. Eksposering for raltegravir (et UGT1A1 substrat) er redusert når efavirenz er til stede (se pkt. 4.5, tabell 1).

Selv om *in vitro* data antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, så har det vært motstridende rapporter om både økt og redusert eksponering for substrater til disse enzymene når de er gitt samtidig med efavirenz *in vivo*. Den totale effekten av samtidig administrering er ikke klar.

Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkelt dose og 40–55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14–34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C), noe som indikerer et potensiale for en mye større grad av akkumulering. En studie med flere doser viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken av efavirenz.

Kjønn, rase, eldre

Selv om begrensede data antyder at både kvinner og pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, ser de ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz. Farmakokinetiske studier har ikke blitt gjort hos eldre.

Pediatrik populasjon

Hos 49 pediatrike pasienter som fikk en dose som tilsvarte 600 mg efavirenz (dose justert i henhold til beregnet kroppsstørrelser basert på vekt), var steady state C_{max} 14,1 μ M, steady state C_{min} var 5,6 μ M og AUC var 216 μ M · t. Farmakokinetikken til efavirenz hos pediatrike pasienter var tilsvarende som hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester.

Efavirenz induserer resorpsjon av fostere hos rotter. Misdannelser har blitt sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencefali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster. Ingen misdannelser ble sett hos fostre av rotter og kaniner behandlet med efavirenz.

Gallehyperplasi ble sett hos cynomolgusaper gitt efavirenz i 1 år i en dose som gir gjennomsnittlige AUC-verdier ca. 2 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved doseringslutt. Gallefibrose ble sett hos rotter. Kortvarige kramper ble observert hos noen aper som fikk efavirenz 1 år ved doser som ga AUC-verdier i plasma 4 til 13 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karsinogenitetstudier viste en økning i forekomsten av tumorer i lever og lunge hos hunnmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen for tumordannelse og mulig relevans for mennesker er ukjent.

Karsinogenitetstudier hos hannmus, hann- og hunnrotter var negative. Samtidig som det karsinogene potensialet hos mennesker er ukjent, antyder disse dataene at den kliniske nytten av efavirenz oppveier den mulige karsinogene risikoen for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjernen

Krysskarmellosenatrium
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumlaurylsulfat
HydrokSypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdrasjeringen

Hypromellose (E 464)
Kinolingul aluminiumlakk (E 104)
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter første gangs åpning av tablettboksen: 2 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- HDPE-tablettbokser med barnesikret polypropylen lokk og forseglet med dekkpapir og som inneholder en pakke med silikagel.
- Hvite, ugjennomsiktige PVC/Aclar/Al-blisterpakninger.
- Bokspakninger: 30, 90 (3x30) eller 120 (4x30) filmdrasjerte tabletter.
- Blisterpakninger: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 eller 120 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8817

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.08.2013

Dato for siste fornyelse: 02.07.2018

10. OPPDATERINGSDATO

21.06.2023