

1. LEGEMIDLETS NAVN

STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz.

Hjelpestoff: hver filmdrasjert tablett inneholder 249,6 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Mørke gule, kapselformede med "225" preget på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

STOCRIN er indisert ved antiviral kombinasjonsbehandling av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1)-infiserte voksne, ungdommer og barn 3 år og eldre.

STOCRIN er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med fremskreden HIV sykdom, dvs. hos pasienter med CD4 tall < 50 celler/mm³ eller 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 STOCRIN har mislykkes.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Samtidig antiretroviral behandling: STOCRIN må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

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

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

Voksne: Anbefalt dose for STOCRIN i kombinasjon med en nukleosid analog reverstranskriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt en gang daglig.

Dosejustering: hvis STOCRIN gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen til vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og STOCRIN dosen 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 STOCRIN gis samtidig med rifampicin, kan en økning av dosen med STOCRIN til 800 mg/dag overveies (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Redusert nyrefunksjon: farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med redusert 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).

Redusert 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 nervesystem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon (3 til 17 år): anbefalt dose for STOCRIN i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller NRTI for pasienter mellom 3 og 17 år er beskrevet i Tabell 1. STOCRIN tabletter skal bare gis til barn som man vet kan svelge tabletter.

Effekt og sikkerhet av STOCRIN hos barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg har enda ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1 og 5.2).

Tabell 1

Barnedosering som skal administreres en gang daglig

Kroppsvekt Kg	STOCRIN Dose (mg)*
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400
≥ 40	600

* STOCRIN 50 mg, 200 mg og 600 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Efavirenz må ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Klasse C) (se pkt. 5.2).

Efavirenz skal ikke gis samtidig med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil, eller sekalealkaloider (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 mulighet for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon] (se pkt. 4.5).

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

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. Som for alle andre ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs), oppstår det raskt resistente virus når efavirenz administreres som monoterapi. Når nytt antiretroviralt legemiddel til bruk i kombinasjon med efavirenz skal velges, må potensialet for viral kryssresistens overveies (se pkt. 5.1).

Det anbefales ikke å gi efavirenz sammen med kombinasjonstabletten som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat.

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

Pasientene bør informeres om at nåværende antiretroviral behandling, inkludert efavirenz, ikke reduserer risikoen for overføring av HIV til andre via seksuell kontakt eller via infisert blod. Hensiktsmessige forholdsregler skal fortsatt benyttes.

Hvis et antiretroviralt legemiddel i et kombinasjonsregime må seponeres pga mistanke om intoleranse, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig. Behandlingen med antivirale legemidler skal startes igjen samtidig når intoleransesyndromene er forsvunnet. Periodelvis 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 et annet NNRTI.

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 og psykoselignende oppførsel. 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 skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (se 4.8 Bivirkninger).

Symptomer fra nervesystemet: Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsigheit, 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.

Krampeanfall: kramper har vært sett hos pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med epileptiske anfall i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antiepileptika 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 epilepsi 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.

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

Immunt reaktiveringssyndrom: hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, 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 jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Lipodystrofi og metabolske forstyrrelser: I tilknytning til kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler, har det blitt sett en omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-pasienter. Langtidseffektene av disse hendelsene er foreløpig ukjent. Kunnskap om mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom visceral lipomatose og proteasehemmere og lipoatrofi og NRTIs har blitt foreslått som en hypotese. En høyere risiko for lipodystrofi har blitt assosiert med individuelle faktorer slik som høyere alder, og med legemiddelrelaterte faktorer slik som antiretroviral behandling av lengre varighet og tilhørende metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser skal inneholde evaluering av fysiske tegn på omfordeling av kroppsfett. Måling av fastende serumlipid og blodglukose bør vurderes. Lipidforstyrrelser skal ha hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.8).

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:

Leversykdom: 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 ved bruk av efavirenz hos pasienter med alvorlig 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 forverrelse av leversykdommen eller vedvarende økning i serum transaminaser til

mer enn 5 ganger øvre normal verdi, bør fordelen 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 eldre pasienter 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.

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

Laktose: pasienter med de sjeldne nedarvede problemene galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose/galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet. Personer med disse lidelsene kan ta efavirenz mikstur, som er laktosefri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Efavirenz inducerer CYP3A4 og hemmer noen CYP450 isoenzymer inkludert CYP3A4 (se pkt. 5.2). Andre forbindelser som er substrater av CYP3A4 kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz eksponering kan også endres når det gis sammen med legemidler eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som påvirker CYP3A4 aktiviteten.

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

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

Johannesurt (Hypericum perforatum): samtidig administrering 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 indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og, om mulig, efavirenz nivåene må kontrolleres. Efavirenz nivåene kan øke etter seponering av johannesurt, og det kan være nødvendig å justere efavirenz dosen. Den induserende 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 2 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 2: Interaksjoner mellom efavirenz og andre legemidler

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-INFJEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere (PI)		
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/100 mg en gang daglig/600 mg en 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 en gang daglig/ 600 mg en 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 en gang daglig) *lavere enn anbefalt dose	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% (CYP3A4 induksjon) Efavirenz: AUC : ↑21% C _{min} : ↑17% (CYP3A4 hemming)	Den kliniske betydningen av endringene er ikke fastlagt. Tilsvarende funn er forventet med den godkjente dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig. Denne kombinasjonen bør brukes med forsiktighet. Se raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.
Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.

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
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t/200 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1 000 mg q8h ble gitt sammen med efavirenz 600 mg daglig (CYP 3A4-induksjon) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon	Den kliniske betydningen av den reduserte indinavirkonsentrasjonen er ikke kjent, men graden av den observerte farmakokinetiske interaksjonen bør tas i betraktning når man velger et behandlingsregime som består av både efavirenz og indinavir. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6t 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) var farmakokinetikken av indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med dataene hos friske frivillige.	Se også raden for ritonavir nedenfor
Lopinavir/Ritonavir bløte kapsler eller mikstur/Efavirenz Lopinavir/Ritonavir tabletter/ Efavirenz (400/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig) (500/125 mg to ganger daglig/600 mg en 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 efavirenz 600 mg en gang daglig. Se også raden for ritonavir nedenfor
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8t/600 mg en 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.

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
Ritonavir/Efavirenz (500 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	<p>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</p> <p>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 leverenzymmer). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.</p>	På grunn av en mulig farmakodynamisk interaksjon bør muligheten for økning i forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz tas i betraktning når efavirenz brukes sammen med lavdose ritonavir.
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig 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 en gang daglig)	<p>Maraviroc: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Konsentrasjoner av efavirenz er ikke målt, ingen effekt er forventet.</p>	Se preparatomtale (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
Hemmere av integrase fiberoverføring		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose/ -)	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1 induksjon)</p>	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		
NRT-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	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Siden bruk av to NNRT-hemmere ikke har vist seg å være fordelaktig med hensyn til effekt og sikkerhet, anbefales ikke samtidig administrering av efavirenz og en annen NNRT-hemmer.
Antibiotika		
Azitromycin/Efavirenz (600 mg enkeltdose/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg q12t/400 mg en 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: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induksjon) Utslett ble sett hos 46 % av friske frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	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.
Andre makrolidantibiotika (f. eks. erytromycin)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg en gang daglig/600 mg en 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.

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
Rifampicin/Efavirenz (600 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6-induksjon)	Tatt sammen med rifampicin kan økning av daglig dose efavirenz til 800 mg gi samme eksponering som en daglig dose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for rifampicin.
Antimykotika		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg q12t/600 mg en gang daglig)	Itrakonazol: 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 en gang daglig	Posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G induksjon)	Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz bør unngås medmindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg to ganger daglig/400 mg en gang daglig) Vorikonazol/Efavirenz (400 mg to ganger daglig/300 mg en 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 en 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 %, d.v.s. til 300 mg en gang daglig. Når behandling med vorikonazol avsluttes, bør initialdosen av efavirenz gjenopptas.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg en gang daglig/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ketokonazol og andre imidazol-antimykotika	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
SYREREDUSERENDE MIDLER		
Aluminiumhydroksid-magnesiumhydroksid-simetikon-antacida/Efavirenz (30 ml enkeltdose/400 mg enkeltdose) Famotidin/Efavirenz (40 mg enkeltdose/400 mg enkeltdose)	Hverken aluminium/magnesiumhydroksid-antacida eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz.	Samtidig administrering av efavirenz med legemidler som endrer magesyreens pH, forventes ikke å påvirke absorpsjonen av efavirenz.
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg enkeltdose/600 mg en 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	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner og effekt av warfarin kan potensielt økes eller reduseres av efavirenz.	Dosejustering av warfarin kan være påkrevet.
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg en gang daglig/600 mg en 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 karbamazepinepoxid- metabolitten forble uendret. Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling. Alternativ antikonvulsiv behandling bør overveies. Plasmanivåene for karbamazepin bør overvåkes regelmessig.
Fenytoin, Fenobarbital og andre antikonvulsiva som er substrater for CYP450 isoenzymer	Interaksjonen 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 en 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.

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
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaksjonen 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 enzymer og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotoninreopptakshemmere (SSRIs)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg en gang daglig/600 mg en 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 en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Fluoksetin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har samme metabolske profil som paroksetin, d.v.s. sterk hemmende effekt på CYP2D6, forventes ingen interaksjon med fluoksetin.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
ANTIHIISTAMINER		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg enkeltdose/600 mg en 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.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Kalsiumkanalblokkere		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg en gang daglig/600 mg en 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) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induksjon) Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke antatt å være klinisk signifikante.	Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nicardipin	Interaksjonen 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 en gang daglig/600 mg en 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) Totalt 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 en 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.

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
Simvastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig /600 mg en 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) Totalt aktive HMG Co-A - reduktasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induksjon) Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirker ikke AUC eller C _{max} -verdiene for efavirenz.	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av simvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for simvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaksjonen 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 en 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).

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
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 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 plasma progesteronnivåene seg lave for personer som fikk efavirenz og DMPA, i overensstemmelse med suppresjon av ovulasjonen.	Fordi tilgjengelig informasjon er begrenset, må en pålitelig barriereprevensjon benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Redusert eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Etter markedsføring har det forekommet tilfeldige 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	Interaksjonen 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 en gang daglig /600 mg en 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 administrering av efavirenz og metadon til en reduksjon av plasmanivåene for metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å lindre abstinenssymptomene.	Pasientene bør følges opp med tanke på tegn på abstinens, og metadondosen økes tilstrekkelig til å lindre abstinenssymptomene.

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
Buprenorfin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: 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.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide: se under og pkt. 5.3. 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.

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: Pr. juli 2010 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (Antiretroviral Pregnancy Registry) mottatt prospektive rapporter om 718 svangerskap, der mor har vært eksponert for behandlingsregimer som inneholder efavirenz i første trimester, som resulterte i 604 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevrالرørdefekt. 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. Hyppigheten av nevrالرørdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler. Det har tilsammen vært seks retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrالرørdefekter, inkludert meningomyelocele, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrالرørdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrالرørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet av første trimester av en graviditet.

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

Amming: Det er ukjent om efavirenz blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier på rotter viser at efavirenz utskilles i melk og når mye høyere konsentrasjoner enn i morens plasma. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Stocrin. 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

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Efavirenz er undersøkt i over 9000 pasienter. I en undergruppe på 1008 voksne pasienter, som fikk 600 mg efavirenz daglig i kombinasjon med proteasehemmere og/eller NRTI i kontrollerte kliniske studier, var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med minst 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 epileptiske anfall er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. STOCRIN 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.

b. Oversikt over bivirkninger i tabellformat

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 antivirale 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 ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Forstyrrelser i immunsystemet	
mindre vanlige	hypersensitivitet
Psykiatriske lidelser	
vanlige	unormale drømmer, angst, depresjon, søvnløshet*
mindre vanlige	humørsvingninger, aggresjon, forvirringstilstander, eufori, hallusinasjoner, mani, paranoia, <i>psykose[†]</i> , selvmordsforsøk, selvmordstanker
sjeldne	<i>vrangforestillinger^{††}, nevrose^{††}, fullført selvmord^{††*}</i>

Nevrologiske sykdommer	
vanlige	<i>koordinasjons- og balanseforstyrrelser knyttet til lillehjernen[‡], svekket konsentrasjonsevne (3,6 %), svimmelhet (8,5 %), hodepine (5,7 %), søvnighet (2,0 %)*</i>
mindre vanlige	<i>oppvisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker, tremor[‡]</i>
Øyesykdommer	
mindre vanlige	<i>tåkesyn</i>
Sykdommer i øre og labyrint	
mindre vanlige	<i>tinnitus[‡], vertigo</i>
Karsykdommer	
mindre vanlige	<i>rødme[‡]</i>
Gastrointestinale sykdommer	
vanlige	<i>magesmerter, diaré, kvalme, oppkast</i>
mindre vanlige	<i>pankreatitt</i>
Sykdommer i lever og galleveier	
mindre vanlige	<i>akutt hepatitt</i>
sjeldne	<i>leversvikt^{‡‡*}</i>
Hud- og underhudssykdommer	
svært vanlige	<i>utslett (11,6 %)*</i>
vanlige	<i>kløe</i>
mindre vanlige	<i>erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom*</i>
sjeldne	<i>fotoallergisk dermatitt[‡]</i>
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	<i>gynekomasti</i>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	<i>tretthet</i>

*Se pkt. c. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for mer detaljer.

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

^{‡‡} Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåking etter markedsføring, men ikke rapportert som bivirkninger hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske forsøk. Frekvenskategorien "sjeldne" var definert i henhold til "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2 Sept 2009)" på bakgrunn av den estimerte øvre delen av 95 % konfidensintervallet for 0 hendelser for antall personer behandlet med efavirenz i disse kliniske forsøkene (n=3969).

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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 pga utslett. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %.

Utslettene er vanligvis milde til moderate maculopapulære 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 pga 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 NNRTI 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	Kontrollregime
- 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.

Symptomer fra nervesystemet: vanlig rapporterte bivirkninger i kontrollerte kliniske studier inkluderte, men var ikke begrenset til: svimmelhet, søvnløshet, døsigheit, 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 behandlet med efavirenz sluttet med behandlingen pga. 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.

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.

Immunt reaktiveringssyndrom: hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå (se pkt. 4.4).

Lipodystrofi og metabolske forstyrrelser: i tilknytning til kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler har det blitt sett en omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-pasienter, inkludert tap av underhudsfett perifert og i ansiktet, økt intra-abdominalt og visceralt fett, brysthypertrofi og dorsocervikal fettopphopning (tyrenakke).

Kombinert antiretroviral behandling har blitt assosiert med metabolske forstyrrelser (abnormaliteter) slik som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi (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 aspartat aminotransferase (ASAT) og alanin aminotransferase (ALAT) til mer enn fem ganger øvre normalverdi 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 gammaglutamyltransferase (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 langtidsbruk). Frittstående økninger i GGT hos pasienter som fikk efavirenz kan komme av 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.

Lipider: økning i totalkolesterol på 10 – 20 % er sett hos noen friske frivillige som fikk efavirenz. I kliniske studier med ulike behandlinger som inneholdt efavirenz, økte totalkolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider over en 48 ukers periode (henholdsvis 21 - 31 %, 23 - 34 % og 23 – 49 %) hos pasienter som ikke har fått efavirenz tidligere. Andelen av pasienter der forholdet mellom totalkolesterol og HDL-kolesterol er større enn 5 var uendret. Forandringene i lipidnivået kan påvirkes av faktorer som behandlingsvarighet og andre komponenter ved den antiretrovirale behandlingen.

Interaksjon med cannabinoidtest: efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive resultater av cannabinoidtesten i urin har blitt rapportert for friske frivillige som fikk efavirenz. Falske positive resultater har bare forekommet når CEDIA DAU Multi-Level TCH assay ble brukt til screening og har ikke blitt sett med andre cannabinoidtester inkludert testene brukt for å bekrefte positive resultater.

d. Pediatrisk 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 mer alvorlige enn hos voksne (alvorlig utslett ble rapportert hos 5,3 % av barna). Profylakse med passende antihistaminer kan overveies før behandlingsstart med efavirenz

hos barn. Selv om symptomer fra nervesystemet er vanskelig å rapportere for små barn, synes slike symptomer å forekomme sjeldnere hos barn, og de var vanligvis milde. I en studie med 57 barn opplevde 3,5 % av pasientene symptomer fra nervesystemet av moderat intensitet, hovedsakelig svimmelhet. Ingen av barna hadde alvorlige symptomer eller måtte avbryte behandlingen på grunn av symptomer fra nervesystemet.

e. 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 normalverdi, og henholdsvis 20 % og 7 % utviklet økning i ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi. 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).

4.9 Overdosering

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

Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Administrering 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: Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere. ATC kode: J05A G03

Virkningsmekanisme: Efavirenz er en NNRTI 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).

Antiviral aktivitet: Konsentrasjonen av fri efavirenz som trengs for å hemme 90 til 95 % av vill type 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 vill type. 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 antivirale 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 NNRTIs. 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 NNRTIs. Tretten isolater tidligere karakterisert som efavirenz-resistente var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRTI-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 enzymene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTIs er lav på grunn av de forskjellige bindingsstedene og de forskjellige virkningsmekanismene.

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 NNRTI. 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 NRTIs 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 NRTI. Studie 020 viste lignende aktivitet i løpet av 24 uker hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. I disse studiene var efavirendosen 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 NRTIs 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, NNRTIs eller proteasehemmere tidligere. Gjennomsnittlig antall CD4 celler ved baseline var 341 celler/mm³ og gjennomsnittlig HIV-RNA nivå var 60 250 kopier/ml. Effekteresultatene for 006 studien hos en subgruppe på 614 pasienter som hadde vært inkludert i studien i minst 48 uker finnes i tabell 3. 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 3: Effektresultater for studie 006

Behandlingsregime ^d	N	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)	
		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 EDV + 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.

Effektresultatene for studiene ACTG 364 og 020 finnes i tabell 4. I studie ACTG 364 ble det inkludert 196 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. I studie 020 ble det inkludert 327 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. Legen kunne endre pasientenes NRTI regime når de ble inkludert i studien. Andelen respondere var høyest hos pasienter som endret NRTIs.

Tabell 4: Effektresultater for studiene ACTG 364 og 020

Studienummer/ Behandlingsregime ^b	n	Andel respondere (NC = F ^a) Plasma HIV-RNA				Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra utgangspunktet	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	celler/mm ³	(S.E.M. ^d)
Studie ACTG 364		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
48 uker							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
24 uker							
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)

^a NC=F, ikke fullført = behandlingssvikt

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

^c C.I., konfidens intervall for antall pasienter som responderte

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

---, ikke testet

Pediatrik populasjon: ACTG 382 er en pågående ukontrollert studie med 57 NRTI-eksponerte barn (3 - 16 år) hvor farmakokinetikk, antiviral aktivitet og sikkerhet ved efavirenz i kombinasjon med nelfinavir (20 - 30 mg/kg gitt tre ganger daglig) og en eller flere NRTI blir vurdert. Startdosen for

efavirenz tilsvarende 600 mg en gang daglig justert i forhold til kroppsvekt. Responsraten, basert på NC = F - analysen av prosentvis andel av pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml ved uke 48 var 60 % (95 %, C.I. 47, 72) og 53 % (C.I. 40, 66) basert på prosentvis andel pasienter med HIV-RNA < 50 kopier/mm³. Gjennomsnittlig CD4 celletall økte med 63 ± 34,5 celler/mm³ fra studiestart. Varigheten av responsen var som hos voksne pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6 - 9,1 mikroM 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 proporsjonalt, 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.

I 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 ± 3,7 mikroM (29 % [gjennomsnittlig ± S.D. (% C.V.)], steady state C_{min} var 5,6 ± 3,2 mikroM (57 %) og AUC 184 ± 73 mikroM·t (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 % CI: 22 - 33 %) og 79 % (90 % CI: 58 - 102 %) når efavirenz ble gitt sammen med et måltid med høyt fettinnhold i forhold til gitt ved faste (se punkt 4.4).

Fordeling: 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 antydte at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isoenzymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450 isoenzymene 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.

Efavirenz inducerer P450 enzymer, som fører til induksjon av dets egen metabolisme. Hos friske frivillige ga gjentatte doser på 200 - 400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulering (22 - 42 % lavere) og kortere terminal halveringstid sammenlignet med enkelt dose (se nedenfor).

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.

Redusert leverfunksjon: I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig redusert 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 redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig redusert 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:

Ekvivalent dose av 600 mg efavirenz ble gitt til 49 barn (dosen ble justert i forhold til kroppsstørrelsen basert på vekt). Steady state C_{max} var 14,1 mikroM, steady state C_{min} var 5,6 mikroM og AUC var 216 mikroM·t. Farmakokinetikken hos barn var lik den 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. Anencephali 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 fostere 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).

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen

Krysskarmellosenatrium
Mikrokrystalinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdrasjeringen

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Boks: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/99/111/008/NO – plastboks

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato for første gang: 28. mai 1999
Dato for siste fornyelse: 28. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO

13/07/2011

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>