

1. LEGEMIDLETS NAVN

STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert
STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert
STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 249,6 mg laktose (som monohydrat).

STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20,8 mg laktose (som monohydrat).

STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 83,2 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

Mørkegule, kapselformede med "225" preget på den ene siden.

STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

Gule, runde med "113" preget på den ene siden.

STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

Gule, runde med "223" 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

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

Dosering

Efavirenz 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

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en nukleosidanalogueverstranskriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt, én gang daglig.

Dosejustering

Hvis efavirenz gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenz-dosen må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol seponeres, skal den opprinnelige dosen med efavirenz gjenopptas (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).

Barn og ungdom (3 til 17 år)

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller NRTI for pasienter mellom 3 og 17 år er beskrevet i tabell 1. Efavirenz tabletter skal bare gis til barn som man vet kan svelge tabletter.

Tabell 1

Barnedosering som skal administreres en gang daglig*

| Kroppsvekt kg | Efavirenz 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 |

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

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

Sikkerhet og effekt av efavirenz hos barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg har enda ikke blitt fastslått (tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2), og det kan ikke gis noen doseringsanbefaling.

Administrasjonsmåte

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).

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalekaloider (f.eks. 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 ventre ventrikkel.
- 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 med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventet signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5). Dette skyldes induksjon av CYP3A4 eller P-gp av efavirenz og forventes å føre til tap av virologisk respons.

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. Resistente virus oppstår raskt 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 en kombinasjonstablett som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksil hvis ikke det er nødvendig for justering av dosen (f.eks. med rifampicin).

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

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Ved samtidig forskrivning av andre legemidler med efavirenz 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 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. 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 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, 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 skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (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.

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 overvåking 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 leverenzzymer 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 for efavirenz (se pkt. 5.2) og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.8). Det anbefales at efavirenz 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. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

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 redusert 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 forverring 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 egnete antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør 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, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Andre forbindelser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz hemmer også CYP3A4 *in vitro*. Det er derfor en teoretisk mulighet for at efavirenz til å begynne med kan øke eksponeringen av CYP3A4-substrater og forsiktighet skal utvises for CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere 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).

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).

Pediatrik 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 sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

Efavirenz må ikke gis sammen med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventet signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir som skyldes induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner, og som forventes å føre til tap av virologisk respons mot elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

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 inducere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter

som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og, om mulig, efavirenznivåene må kontrolleres. Efavirenznivåene 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 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 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 | |

| 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 |
|--|---|--|
| <p>Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg to ganger daglig*/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)</p> <p>*lavere enn anbefalte doser, liknende funn er forventet ved anbefalte doser.</p> | <p>Darunavir: AUC : ↓ 13 % C_{min} : ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4-induksjon)</p> <p>Efavirenz: AUC : ↑21 % C_{min}: ↑17 % C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4-hemming)</p> | <p>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.</p> |
| <p>Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)</p> | <p>Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.</p> | <p>Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor.</p> |
| <p>Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz</p> | <p>Interaksjonen er ikke undersøkt</p> | <p>Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.</p> |
| <p>Fosamprenavir/Sakonavir/Efavirenz</p> | <p>Interaksjonen er ikke undersøkt</p> | <p>Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.</p> |
| <p>Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t/200 mg en gang daglig)</p> | <p>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)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon</p> | <p>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.</p> <p>Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p> <p>Se også raden for ritonavir nedenfor.</p> |

| 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/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 til indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med dataene hos friske frivillige. | |
| Lopinavir/Ritonavir myke kapsler eller mikstur/Efavirenz Lopinavir/Ritonavir tabletter/ Efavirenz | Vesentlig reduksjon i eksponeringen for lopinavir | Sammen med efavirenz bør en økning av dosen av lopinavir/ritonavir myk 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. |
| (400/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig) (500/125 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig) | Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40 % Lopinavirkonsentrasjoner tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz | |
| 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) | 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 Efavirenz AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46) ^b (hemming av CYP-medierte oksidativ metabolisme) Når efavirenz ble gitt sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig, var kombinasjonen ikke godt tolerert (f.eks. forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og økning av leverenzymene). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig. | 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. |
| Sakinavir/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 sakinavir som eneste proteasehemmer anbefales ikke. |
| CCR5-antagonist | | |
| Maraviroc/Efavirenz (100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig) | Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 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. |
| Integrasestregoverføringshemmere (ISTI, «integrase strand transfer inhibitors») | | |
| Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose/ -) | Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 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 | | |
| NRT-hemmere/Efavirenz | Spesifikke interaksjonsstudier med efavirenz og NRT-hemmere er ikke gjennomført for andre substanser enn lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproksil. 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. |
| Antivirale midler mot hepatitt C | | |
| Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 ganger daglig/600 mg en 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 (↔) tilsvarer 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. |
| Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg hver 8. time/600 mg en 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 1,125 mg hver 8. time. |

| 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 |
|---|--|---|
| Simeprevir/Efavirenz (150 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig) | <p>Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 % (CYP3A4-enzyminduksjon)</p> | 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 | <p>Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 %</p> | Samtidig administrering av STOCRIN og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3) siden det kan føre til tap av virologisk respons mot elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir som følge av induksjon av CYP3A4 eller P-gp (se preparatomtalen til elbasvir/grazoprevir for ytterligere informasjon). |
| Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir | <p>Sofosbuvir: C_{max} ↑ 38 %</p> <p>Velpatasvir AUC ↓ 53 % C_{max} ↓ 47 % C_{min} ↓ 57 %</p> <p>Forventet: ↓ Voksilaprevir</p> | Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og sofosbuvir/velpatasvir er vist å signifikant redusere plasmakonsentrasjonen av velpatasvir på grunn av CYP3A-induksjon av efavirenz, som kan føre til tap av terapeutisk effekt av velpatasvir. Selv om det ikke er undersøkt, forventes en tilsvarende reduksjon i eksponeringen for voksilaprevir. Samtidig administrering av STOCRIN og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir anbefales ikke (se preparatomtalen til sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir for ytterligere informasjon). |

| 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 |
|---|---|---|
| Glekaprevir/pibrentasvir | ↓glekaprevir ↓pibrentasvir | Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivingsinformasjon for glekaprevir/pibrentasvir for mer informasjon. |
| 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. 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). |

| 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 |
|--|--|--|
| 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) | Sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer 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, inkludert 600 mg. |
| 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. |

| 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 |
|---|---|--|
| Ketokonazol og andre imidazol-antimykotika | Interaksjonen er ikke undersøkt | Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling. |
| ANTIMALARIA | | |
| Artemeter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser av 4 tabletter hver i løpet av 3 dager/600 mg en 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/600 mg en gang daglig) | Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) (induksjon av glukuronidering) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔ | Samtidig bruk av atovakvon/proguanil og efavirenz bør unngås. |
| 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 Acenokumarol/Efavirenz | Interaksjonen 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. |

| 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 |
|--|--|--|
| ANTIKONVULSIVA | | |
| 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. |
| Vigabatrinn/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz | Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatrinn 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. |

| 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 |
|--|---|---|
| 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. |
| Noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere | | |
| Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot)/600 mg en 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. |
| ANTI-HISTAMINER | | |
| 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 legemiddelnivåer 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) | <p>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.</p> | Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz. |
| Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nikardipin | 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) | <p>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)</p> | 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) | <p>Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)</p> | 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 legemiddeknivåer 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 - reductasehemmere: 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 | 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 overvåking 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. | 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 legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme) | Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz |
|--|--|---|
| Buprenorfin/Nalokson/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.

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 tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrالرrørdefekter, inkludert meningomyelocoele, 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 nevrالرrørdefekter er rapportert med en kombinasjonstablett med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrالرrørdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrالرrørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet 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 nevrالرrørdefekt. 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 nevrالرrørdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler.

Misdannelser er sett hos fostere 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

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. Efavirenz 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 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 ($< 1/10000$).

| | |
|--|--|
| 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 | oppvisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker, <i>tremor</i> [‡] |
| Øyesykdommer | |
| mindre vanlige | tåkesyn |
| Sykdommer i øre og labyrint | |
| mindre vanlige | <i>tinnitus</i> [‡] , vertigo |
| Karsykdommer | |
| mindre vanlige | <i>rødme</i> [‡] |
| Gastrointestinale sykdommer | |
| vanlige | abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast |
| mindre vanlige | pankreatitt |
| Sykdommer i lever og galleveier | |
| vanlige | økt aspartataminotransferase (ASAT)*, økt alaninaminotransferase (ALAT)*, økt gamma-glutamyltransferase (GGT)* |
| mindre vanlige | akutt hepatitt |
| sjeldne | <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 pkt. *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 studier (n=3969).

^{##} Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, men ikke rapportert som bivirkninger hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske studier. 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 studiene (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 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 % sammelignet 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=1008) | 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, psykoselignende oppførsel og katatoni.

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. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere 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 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 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.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

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.

Andre spesielle populasjoner

Leverenzymer 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).

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. 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: Antivirale midler til systemisk bruk.
Ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere. 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).

Hjerteelektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble undersøkt i en åpen, positiv- og placebokontrollert krysningstudie 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 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 efavirenzresistente 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 efavirenzisolatene 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 efavirenzdosen 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 60250 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 % KI ^b) | < 50 kopier/ml (95 % KI ^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 KI, konfidensintervall.

^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 celler/mm ³ (S.E.M. ^d) | |
|---|-----|---|-------------------------|----------------|-----------|---|--------|
| | | % | (95 % KI ^c) | % | (95 % KI) | | |
| 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, nukleosidreverstranskriptasehemmer; NFV, nelfinavir

^c KI, 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-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 tilsvarer 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 %, KI 47, 72) og 53 % (KI 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 plasmakonsentrasjoner ved steady state 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 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 glukuronidering av de hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antyder 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.

Det er vist at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme som kan være klinisk relevant hos noen pasienter. 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). Det er også vist at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponering for raltegravir (et UGT1A1-substrat) er redusert når efavirenz er tilstede (se pkt. 4.5, tabell 2).

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.

Redusert leverfunksjon

I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad 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-grad A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child-Pugh-grad B eller C) påvirker farmakokinetikken til 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 inducerer 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 ≥ 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).

Karsinogenitetsstudier 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.

Karsinogenitetsstudier 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

STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne: krysskarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat

Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne: krysskarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat

Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.

STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne: krysskarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat

Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og 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)

STOCRIN 600 mg tablett, filmdrasjert

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

STOCRIN 50 mg tablett, filmdrasjert

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

STOCRIN 200 mg tablett, filmdrasjert

HDPE-bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 90 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waardeweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/111/008
EU/1/99/111/010
EU/1/99/111/011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mai 1999
Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

13. desember 2019

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