

Efavirenz Aurobindo

R F**Orion Pharma**

Filmdragerad tablett 600 mg

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

Virushämmande medel

Aktiv substans:

Efavirenz

ATC-kod:

J05AG03

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-02-22.

Indikationer

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

Efavirenz är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad hiv-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm³ eller efter terapisivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapisivikt med behandlingsregimer innehållande efavirenz.

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

Kontraindikationer

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

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

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) eftersom konkurrens om CYP3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för

allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt Interaktioner).

Elbasvir och grazoprevir ska inte användas tillsammans med efavirenz på grund av risken för signifikant minskade plasmakoncentrationer av elbasvir och grazoprevir (se avsnitt Interaktioner).

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

Patienter med:

- en familjehistoria av plötslig död eller medfödd förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogram, eller som har något annat kliniskt tillstånd som är känt för att förlänga QTc-intervallet.
- en historia med symptomatiska hjärtarytmier eller med kliniskt relevant bradykardi eller med hjärtsvikt med minskad slagvolym från vänster kammare.
- svåra störningar i elektrolytbalans, t ex hypokalemi eller hypomagnesemi.

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

Dessa läkemedel inkluderar:

- antiarytmika av klass IA och III,
- neuroleptika, antidepressiva medel,

- vissa antibiotika, inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol och antimykotika av triazoltyp,
- vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid
- flekainid,
- vissa antimalariamedel,
- metadon.

Dosering

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

Dosering

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

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

Vuxna och ungdomar över 40 kg:

Rekommenderad dos av efavirenz i kombination med en nukleosidanalogue omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt Interaktioner) är 600 mg peroralt en gång dagligen.

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

Dos Anpassning

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lindrig leversjukdom kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av efavirenz. Patienter ska övervakas noggrant med avseende på dosberoende biverkningar, speciellt avseende centralnervösa symtom (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Efavirenz bör intas på fastande mage. De ökade koncentrationer av efavirenz som observerats efter administrering av efavirenz med mat kan komma att innebära en högre förekomst av biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av hiv eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi.

Resistenta virusisolat utvecklas snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretroviral) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till risken för viral korsresistens (se avsnitt Farmakodynamik).

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

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

,

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

Samtidig behandling med glekaprevir/pibrentasvir och efavirenz kan ge signifikant minskade plasmakoncentrationer av glekaprevir

och pibrentasvir och leda till minskad behandlingseffekt. Samtidig behandling med glekaprevir/pibrentasvir och efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner).

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

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

Om antiretroviral medicinering i en kombinationsterapi avbryts på grund av misstänkt intolerans bör man allvarligt överväga att samtidigt avbryta all antiretroviral medicinering. Antiretroviral medicinering återupptas när symtomen på intolerans har försvunnit. Intermittent monoterapi med efterföljande återinsättning av antiretrovirala medel är inte tillrådligt på grund av ökad risk för selektion av resistent virus.

Utslag

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

att förhindra utveckling av resistenta virus (se avsnitt Biverkningar). Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt Biverkningar). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI.

Psykiska symtom

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

Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömmaktivitet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier (se avsnitt Biverkningar). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Patienterna bör

informerar att om de uppträder, förbättras dessa vanliga symtom sannolikt vid fortsatt behandling och förebygger inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall

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

Leverpåverkan

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

QTc-förlängning

QTc-förlängning har observerats vid användning av efavirenz (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

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

Effekt av mat

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv

-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Osteonekros

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

Särskilda patientgrupper:

Leversjukdom

Efavirenz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eftersom det finns otillräckligt med data för att utvärdera om dosjustering är nödvändig. På grund av omfattande cytokrom P450-medierad metabolism av efavirenz och begränsad klinisk erfarenhet av patienter med kronisk leversjukdom måste försiktighet iakttas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Laboratorietester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt Dosering).

Säkerheten och effekten av efavirenz har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Patienter

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

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

Njurinsufficiens

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

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

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

Hjälpämnen:

Efavirenz Aurobindo innehåller laktos

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

Efavirenz Aurobindo innehåller natrium

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

Interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*.

Substanser som är substrat till dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz.

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

Exponeringen av efavirenz kan ökas när det ges tillsammans med läkemedel (t ex ritonavir) eller mat (t ex grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktiviteten. Substanser eller växtbaserade preparat (t ex extrakt av *Ginkgo biloba* och johannesört) som inducerar dessa enzymer kan även ge minskade plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av johannesört är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer). Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av efavirenz och metamizol, som ökar produktionen av metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4, kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av efavirenz och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iakttas när metamizol och efavirenz administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

QT-förlängande läkemedel

Efavirenz är kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel såsom: antiarytmika av klass IA och III, neuroleptika och antidepressiva medel, vissa antibiotika inklusive vissa medel i

följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol och antimykotika av triazoltyp, vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, vissa antimalariamedel och metadon (dessa läkemedel kan orsaka förlängt QTc-intervall och Torsades de Pointes) (se avsnitt Kontraindikationer).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

Kontraindicerad samtidig behandling

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

Elbasvir/grazoprevir

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

*Johannesört (*Hypericum perforatum*):*

Samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerad. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan sjunka vid samtidig

användning av johannesört beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder johannesört, avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavireznivåer. Efavireznivåerna kan öka när användningen av johannesört upphör och dosen efavirenz kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan kvarstå i minst två veckor efter avslutad behandling (se avsnitt Kontraindikationer).

Andra interaktioner

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

Tabell 1: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel hos vuxna

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA MEDEL		
Virushämmande medel mot hiv		
<i>Proteashämmare</i>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en	C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 - ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 - ↓ 51)	atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
gång dagligen, alla administrerade tillsammans med mat)			

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/200	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26)	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administreras	C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
trerade tillsammans med mat)	dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av		

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	
Darunavir/ritonavir/efavirenz	Darunavir: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 %	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimalt C _{min} för darunavir. Om efavirenz ska tas i

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
(300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600	(CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC : ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4-hämmning)	kombination med darunavir/ritonavir, bör regimen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se även raden om ritonavir nedan.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderade dos			

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
er, liknande förändringar förväntas vid rekommender			

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
ade doser.			
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg två	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång			

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
dagligen)			
Fosamprenavir/ nelfinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.		Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
Indinavir/efavirenz	Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 - ↓ 47)	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
(800 mg var 8:e timme/ 200 mg en gång dagligen)	C _{min} : ↓ 40 % En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1000 mg gavs var 8:e timme tillsammans	observerade farmakokinetiska interaktioner tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4-induktion). Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmak		

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	farmakokinetisk interaktion.		
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger	Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 - ↓ 32) b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 - ↓ 26) b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 - ↓ 59) b	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en	Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriska medelvärdet för C _{min} för	Se även raden om ritonavir nedan.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
gång dagligen)	indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för		

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	C _{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos hi		

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	v-1-infekterade patienter (n=6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	
Lopinavir/ritonavir	Betydande minskning av	Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Lopinavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz	Lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40 %	Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33 % (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Lopinavir/ritonavir tabletter/ efavirenz	Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg	ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
(400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång)	två gånger dagligen utan efavirenz		
	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 - ↑ 34)		

Läkemedel, i terapigrupp uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivå Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
gång dagligen (500/125 mg två gånger	C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolereras i allmänhet väl.		

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
dagligen/600 mg en gång dagligen)			
			Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/ 600 mg en gång)			

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
dagligen)		
Ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen)	Ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18 % (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
n/ 600 mg en gång dagligen)	Morgon-C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 - ↑ 86) ^b		

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	Kvälls-C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 - ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 - ↑ 26)		

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 - ↑ 46) b (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans		

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel,		

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	illamående, parästesi och förhöjda leverenzymen). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir		

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	(100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.		
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
CCR5-antagonister		
Maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/ 600	Maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
mg en gång dagligen)			
Integrashämmare			
Raltegravir/efavirenz	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 %	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
(400 mg enkeldosis/-)	(UGT1A1-induktion)		
<i>NRTI och NNRTI</i>			
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxil. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt	

Läkemedel, i terapigrupp uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivå Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Virushämmande medel mot hepatit C		
Boceprevir/efavirenz	Boceprevir AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 %	Dalvärdeskoncentrationen i plasma för boceprevir minskade när det administrerades tillsammans med efavirenz. Det kliniska resultatet för denna observerade

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
(800 mg gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A4-induktion - effekt på boceprevir) *0-8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat	minskning av dalvärdeskoncentrationen för boceprevir har inte utvärderats direkt.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	medelvärde av kvoten eller $\leq 25\%$ ökning i uppskattat medelvärde av kvoten	
Telaprevir/efavirenz (1125 mg var	Telaprevir (jämfört med 750 mg var 8:e timme): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 till ↓ 27)	Om efavirenz ges tillsammans med telaprevir, bör telaprevir 1125 mg var 8:e timme användas.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
8:e timme/600 mg en gång dagligen)	C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 till ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 till ↓ 34 %) efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 till ↓ 26)	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 till ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 till ↓ 19) (CYP3A4-induktion av efavirenz)	
Simeprevir/efavirenz	simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 till ↓ 74)	Samtidig användning av simeprevir och efavirenz resulterade i väsentligt sänkta

Läkemedel, i terapigrupp och dos	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
(150 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 till ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 till ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A4-induktion av efavirenz. Detta kan leda till utebliven behandlingseffekt för simeprevir. Samtidig användning av simeprevir och efavirenz rekommenderas inte.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	Ingen effekt (↔) motsvarar en $\leq 20\%$ minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller $\leq 25\%$ ökning i uppskattat medelvärde av kvoten (CYP3A4-enzyminduktion)		

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔efavirenz	Samtidig användning av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz ledde till minskad (cirka 50 %) systemisk exponering för velpatasvir. Mekanismen för effekten på velpatasvir är induktion av CYP3A och CYP2B6 via efavirenz. Samtidig behandling med

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz rekommenderas inte. Se förskrivningsinformationen för sofosbuvir/velpatasvir för mer information.
Velpatasvir/sofosbuvir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	Samtidig användning av velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir och efavirenz rekommenderas inte eftersom

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
sofosbuvir/ velpatasvir		det kan ge minskade koncentrationer av velpatasvir och sofosbuvir. Se förskrivningsinformationen för velpatasvir/sofosbuvir för mer information.
Proteasahämmare:	↓ elbasvir ↓ grazoprevir ↔ efavirenz	Samtidig användning med efavirenz och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad.

Läkemedel, i terapigrupp uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Elbasvir /grazoprevir		cerat eftersom detta kan leda till uteblivet virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir. Den uteblivna effekten beror på signifikantminskade plasmakoncentrationer av elbasvir och grazoprevir orsakade av CYP3A4-induktion (se avsnitt Kontraindikationer). Se

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		förskrivningsinformationen för elbasvir/grazoprevir för mer information.
Glekaprevir/pibrentasvir	↓ glekaprevir ↓ pibrentasvir	Samtidig användning av glekaprevir/pibrentasvir och efavirenz kan ge signifikant minskade plasmakoncentrationer av glekaprevir och pibrentasvir och leda till minskad

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		behandlingseffekt. Samtidig behandling med glekaprevir/pibrentasvir och efavirenz rekommenderas inte. Se förskrivningsinformationen för glekaprevir/pibrentasvir för mer information.
Antimikrobiella medel		

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
dagligen)		
Klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 - ↓ 46) C_{max} : ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 35)	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
400 mg en gång dagligen	Klaritromycin-14-hydroxi metabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 - ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Andra makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.	
Antimykobakteriella medel			

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 - ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 - ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 - ↑ 1)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50 % vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3

Läkemedel, i terapigrupp uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
gång dagligen)	(CYP3A4-induktion)	gångar i veckan tillsammans med efavirenz. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör övervägas när en

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		dosjustering görs (se avsnitt Farmakokinetik).
Rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 - ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin hos patienter som väger 50 kg eller mer, kan en ökning av efavirenzdoserna till 800 mg dagligen ge en

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
n/600 mg en gång dagligen)		exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
		virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt Farmakokinetik). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin, inklusive för 600 mg.
Antimykotiska medel		
	Itrakonazol:	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Itrakonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/ 600 mg en gång)	AUC: ↓ 39 % (↓ 21 - ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 - ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itrakonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) Hydroxiittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 - ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 - ↓ 52)	Eftersom inget råd om dos för itrakonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
dagligen)	C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.		
Posakonazol/efavirenz 400 mg en	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G-induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
gång dagligen.		inte fördelarna för patienten är större än riskerna.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % efavirenz:	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
gång dagligen/ 400 mg en gång dagligen)	AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 - ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23 % (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 - ↑ 29) **	för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50 %, dvs till 300 mg en gång dagligen.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Vorikonazol/efavirenz (400 mg två gånger	C _{max} : ↔** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
dagligen/ 300 mg en gång dagligen)			
Flukonazol/efavirenz	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
(200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)		något av dessa läkemedel.	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Ketokonazol och andra imidazoliner	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
antimykotiska medel			
MALARIAMEDEL			
Artemeter/lumefantrin/efavirenz	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 %	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
(20/120 mg tablett, 6 doser med vardera 4 tabletter i 3	C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktion)	eller lumefantrin kan resultera i en minskad antimalariaeffekt bör försiktighet iakttas när efavirenz	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
dag/600 mg en gång dagligen)			ges tillsammans med aretmet/lumefantrin-tabletter.
Atovakvon och proguanil	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61)		Samtidig användning av atovakvon/proguanil med

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
hydroklorid/efavirenz (250/100 mg engångsdos/600 mg en gång)	Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C _{max} : ↔	efavirenz ska undvikas.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
dagligen)			
SYRAREducerande medel			
Aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-sim	Varken aluminium/magnesium-hydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.		Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/		gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos)			

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
sdos/ 400 mg engångsdos)			
ÅNGESTDÄMPANDE MEDEL			
Lorazepam/efavirenz	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 - ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 - ↑ 32)	Ingen dosjustering är	

Läkemedel, i terapigrupp uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivå Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
(2 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	nödvändig för något av dessa läkemedel.	
ANTIKOAGULANTIA			
	Interaktion är inte studerad.		

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Warfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Warfarins eller acenokumarols plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin eller acenokumarol.
ANTI-KONVULSIVA MEDEL		
	Karbamazepin:	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600	AUC: ↓ 27 % (↓ 20 - ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 - ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 - ↓ 53)	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativ antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
mg en gång dagligen)	(sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C _{max} och C _{min} för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data		karbamazepin bör följas regelbundet.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.		
Fenytoin, fenobarbital samt andra	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat f	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
antikonvulsiva medel som utgör substrat för	medel som utgör substrat för CYP450-isozymer när de ges samtidigt med efavirenz.		ör CYP450-isozymer bör plasmakoncentrationer av de antikvulsiva läkemedlen följas regelbundet.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
CYP450-isoenzym		
Valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
dagligen/ 600 mg en gång dagligen)			avseende på krampanfall.
Vigabatrin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin		Ingen dosjustering är nödvändig för

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
gabapentin/efavirenz	uteslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	något av dessa läkemedel.	
ANTIDEPRESSIVA MEDEL			
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)			
	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 - ↓ 50)	Dosökningar av sertralin bör	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Sertralin/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång)	C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 - ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 - ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
dagligen)		
Paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
mg en gång dagligen)			
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Noradrenalin och dopaminåterupptagshämmare		
Bupropion/efavirenz [150 mg engångsdos (fördröj	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) hydroxibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Dosökningar av bupropion bör anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen för

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
d frisättning)/600 mg en gång dagligen]		bupropion bör inte överskridas. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
ANTIISTAMINER		
	Cetirizin: AUC: ↔	Ingen dosjustering är

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg)	C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
en gång dagligen)			
KARDIOVASKULÄRA MEDEL			
Kalciumantagonister			
Diltiazem/efavirenz	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 - ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 - ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 - ↓ 75)	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
(240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 - ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 - ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 - ↓ 44)	produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 - ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion)		

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.		
Verapamil, felodipin, nifedipin och	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé)	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
nikardipin		för respektive kalciumantagonist).
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
Atorvastatin/efavirenz	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
(10 mg en gång dagligen / 600 mg en gång dagligen)	2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 - ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 - ↓ 51)	atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 - ↓ 26)	dosjustering är nödvändig för efavirenz.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg en gång)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 - ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
dagligen/600 mg en gång dagligen)		vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
	Simvastatin:	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång)	AUC: ↓ 69 % (↓ 62 - ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 - ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare:	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin).

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
dagligen)	AUC: ↓ 60 % (↓ 52 - ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C_{max}-värden	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.	
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL			
Orala: Etinylestradiol + Etinylestradiol +	Etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
norgestimat/ efavirenz (0,035 mg+0,25 mg en gång dagligt)	C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 till ↓ 25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 till ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 till ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 till ↓ 85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 till ↓ 87)	användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt Graviditet).

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
n/600 mg en gång dagligen)	C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 till ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Injektion: depo-medroxyprogesteronacetat	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz-innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
(DMPA)/ efavirenz (150 mg im enkeldosis DMPA)	studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.		hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt Graviditet).

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptions	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
			medel (se avsnitt Graviditet).
IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL			
Immunosuppressiva medel som	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva medel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.		Dosjustering med det immun

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus,		osuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det	

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
sirolimus)/efavirenz			immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
		veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekom	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
		menderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
---	--	--

OPIOIDER		
Metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 - ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med hiv-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på	Samtidig användning med efavirenz

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22% för att lindra abstinenssymtomen	ska undvikas på grund av risken för QTc-förlängning	

Läkemedel, i terapigrupp uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
			(se avsnitt Kontraindikationer).
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 %		Trots minskningen i bupren

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
	efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	orfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningsym	

Läkemedel, i terapigrupp uppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
			tom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är

Läkemedel, i terapigrupp och uppställning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidenstervall om det finns (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz	
		antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.	

^a 90 % konfidensintervall om inget annat anges.

^b 95 % konfidensintervall.

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

Samtidig användning av prazikvantel med efavirenz rekommenderas inte på grund av en signifikant minskning av plasmakoncentrationer av prazikvantel, med risk för behandlingssvikt på grund av ökad levermetabolism av efavirenz. Om kombinationen är nödvändig kan en ökad dos av prazikvantel övervägas.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder

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

Antikonceptionsmedel för män och kvinnor

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt

Interaktioner). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz.

Graviditet

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

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter, avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret (APR, Antiretroviral Pregnancy Registry). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz

som i hiv-negativ kontrollgrupp. Förekomsten av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5 – 1 fall per 1 000 levande födda barn.

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

Amning

Efavirenz har visats utsöndras i human modersmjölk. Det finns inte tillräcklig information gällande effekterna av efavirenz hos nyfödda/spädbarn. Risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning bör avbrytas under behandling med efavirenz. För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell över biverkningar

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

Tabell över biverkningar

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Metabolism och nutrition	
vanliga	hypertriglyceridemi*
mindre vanliga	hyperkolesterolemi*
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, psykost, suicidförsök, suicidtankar, katatoni*
sällsynta	<i>vanföreställning†, neuros†, fullbordat självmord†*</i>
Centrala och perifera nervsystemet	

Immunsystemet	
vanliga	<i>cerebellära koordinations- och balansrubbingar</i> , störd uppmärksamhet (3,6 %), yrsel (8,5 %), huvudvärk (5,7 %), somnolens (2,0 %)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, <i>tremor</i>
Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	<i>tinnitus</i> , vertigo
Blodkärl	
mindre vanliga	<i>blodvallning</i>
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
vanliga	förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)* förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)*
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	<i>leversvikt</i> †*
Hud och subkutan vävnad	

Immunsystemet	
mycket vanliga	utslag (11,6 %)*
vanliga	klåda
erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	<i>fotoallergisk dermatit†</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Information rörande övervakning efter godkännande

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

‡Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet men rapporterades inte som läkemedelsrelaterade händelser för efavirenzbehandlade patienter i 16 kliniska studier. Frekvenskategorin "sällsynta" definierades enligt " Riktlinje gällande produktresumé (SmPC) (daterad september 2009)" baserat på ett övre uppskattat gränsvärde av det 95%-iga konfidensintervallet för 0 händelser givet antalet personer som behandlats med efavirenz i dessa kliniska studier (n=3 969).

Utslag

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

Utslagen är vanligen lindriga till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan åter sättas in hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

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

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

Psykiska symtom

	Efavirenzregim (n=1 008)	Kontrollregim (n=635)
djup depression	1,6 %	0,6 %
själv mordstankar	0,6 %	0,3 %
själv mordsförsök utan dödlig utgång	0,4 %	0 %
aggressivt beteende	0,4 %	0,3 %
paranoida reaktioner	0,4 %	0,3 %
maniska reaktioner	0,1 %	0 %

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

Centralnervösa symtom

Frekvent rapporterade biverkningar i kliniska kontrollerade studier innefattade, men var inte begränsade till: yrsel, sömnlöshet, somnolens, nedsatt koncentrationsförmåga och onormal drömmaktivitet. Centralnervösa symtom med måttlig till svår intensitet upplevdes av 19 % (svår 2,0 %) av patienterna jämfört med 9 % (svår 1 %) av patienterna som behandlades med

kontrollregimer. I kliniska studier avbröt 2% av patienterna som behandlades med efavirenz behandlingen på grund av sådana symtom.

Centralnervösa symtom börjar vanligen under behandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2 - 4 veckorna. I en studie på icke-infekterade frivilliga var mediantid till debut av ett representativt centralnervöst symtom efter dosering 1 timme och median för duration var 3 timmar. Centralnervösa symtom kan inträffa oftare när efavirenz tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt Farmakokinetik). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom och rekommenderas under behandlingens första veckor och till patienter med kvarstående symtom (se avsnitt Dosering). Minskning av dosen eller uppdelning av den dagliga dosen har inte visat sig ge någon fördel.

Analyser av långtidsdata visade att efter 24 veckors behandling var incidensen av nydebuterade centralnervösa symtom hos patienter behandlade med efavirenz generellt likartade med de i kontrollgruppen.

Leversvikt

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekros

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

Avvikande laboratorievärden

Leverenzymmer:

Förhöjningar av ASAT och ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iaktogs hos 3 % av 1 008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5-8 % efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5 % efter långtidsbehandling). Förhöjningar av GGT till mer än fem gånger över ULN iaktogs hos 4% av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5-2 % av patienterna behandlade med kontrollregimer (7 % av patienter behandlade med efavirenz och 3 % av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av

enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1 % av patienterna i varje behandlingsgrupp studien beroende på gall- eller leverproblem.

Amylas:

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

Metabola parametrar

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

Pediatrisk population

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

Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter:

Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism: Efavirenz är en NNRTI av hiv-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant hiv-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser (α , β , γ eller δ).

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, positiv och placebokontrollerad, fixerad enskild sekvens, crossover

QT-studie över tre perioder med tre behandlingar hos 58 friska frivilliga berikade med CYP2B6 polymorfism. Genomsnittligt $C_{\max}$ för efavirenz hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 *6/*6 efter administrering av en 600 mg daglig dos i 14 dagar var 2,25 gånger högre än genomsnittligt $C_{\max}$ som observerades hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 *1/*1. Ett positivt samband mellan koncentrationen av efavirenz och QTc-förlängning observerades. Baserat på förhållandet mellan koncentration och QTc, var den genomsnittliga QTc-förlängningen och 90 % konfidensintervalls övre gräns 8,7 ms och 11,3 ms hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 *6/*6 efter administrering av 600 mg daglig dos under 14 dagar (se avsnitt Interaktioner).

Antiviral aktivitet:

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

Resistens:

Effekten av efavirenz i cellkulturer mot virala varianter med aminosyrasubstitutioner vid position 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyrasubstitutioner i proteas var jämförbar med de som sågs på vild-typstammar. De enstaka substitutioner som ledde till mest uttalad resistens mot efavirenz i cellkultur motsvarar en leucin-till-isoleucin-ändring vid position 100 (L100I, 17- till 22-faldig resistens) och en lysin-till-asparagin vid

position 103 (K103N, 18- till 33-faldig resistens). Mer än 100-faldig nedsättning av känslighet observerades hos hiv-varianter som uttryckte K103N förutom andra aminosyrasubstitutioner i RT.

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

Korsresistens:

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

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

en som testades efter behandlingssvikt med efavirenz var fortsatt känsliga för efavirenz i cellkultur och var också känsliga för nevirapin och delavirdin.

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

Klinisk effekt

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad hiv-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm³, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

Två kontrollerade studier (006 och ACTG 364) med cirka ett års duration med efavirenz i kombination med NRTI och/eller proteashämmare, har visat en reduktion i virusmängd till under detektionsnivå och ökade CD4-lymfocyter hos tidigare obehandlade och hos NRTI-erfarna hiv-infekterade patienter. I 020 studien visades liknande effekt hos NRTI-erfarna patienter under 24 veckor. I dessa studier var dosen av efavirenz 600 mg en gång dagligen; dosen av indinavir var 1 000 mg var 8:e timme i kombination med efavirenz och 800 mg var 8:e timme vid användning utan efavirenz. Dosen av nelfinavir var 750 mg givet tre gånger dagligen. Standarddoser av NRTI givna var 12:e timme användes i samtliga av dessa studier.

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärde för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm³ och medelvärde för hiv-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 2. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven hiv-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade hiv-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Tabell 2: Effektdata för studie 006

		Responsfrekvens (NC= F a) hiv-RNA i plasma		Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från baseline celler/mm ³ (S.E.M.) ^c
		< 400 kopior/ml (95 % C.I. b)	< 50 kopior/ml (95 % C.I. b)	
Behandlings regimer ^d	n	48 veckor	48 veckor	48 veckor
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,3)

		Responsfrekvens (NC= F a) hiv-RNA i plasma		Genomsnittli g förändring av antalet CD4-celler från baseline celler/mm ³ (S.E.M.) ^c
		< 400 kopior/ml (95 % C.I. b)	< 50 kopior/ml (95 % C.I. b)	
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,3)

^a NC= F, avbruten behandling = terapisvikt

^b C.I., konfidensintervall

^c S.E.M., medelvärdets standardavvikelse

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

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

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

Tabell 3: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

Studienummer/ Behandlings- regimer ^b	n	Responsfrekvens (NC = F ^a) hiv-R NA i plasma				Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>b</i> <i>aseline</i>	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	celler/m ³	(S.E.M. ^d)
Studie ACTG 364 48 veckor		< 500 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 veckor		< 400 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

		Responsfrekvens (NC = F ^a) hiv-R NA i plasma				Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>baseline</i>	
IDV + NRTIs							

^aNC = F, avbruten behandling = terapisvikt

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

^cC.I, konfidensintervall för andel patienter med svar

^dS.E.M., medelvärdeets standardavvikelse.

---, ej utfört

Pediatrisk population

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

genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckor var 215 celler/mm³ och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 6 %

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

Studien PACTG 382 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för efavirenz i kombination med nelfinavir och en NRTI hos antiretroviralnaiva och NRTI-erfarna pediatrika patienter. 102 patienter i åldern 3 månader till 16 år (i genomsnitt 5,7 år) behandlades med efavirenz. 87 % av patienterna hade fått tidigare antiretroviral behandling. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1 RNA 4,57 log₁₀ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 755 celler/mm³ och medelvärdet för andelen CD4+ 30 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var

118 veckor; 25 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid vecka 48 57 % (58/102) respektive 43 % (44/102). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckors behandling var 128 celler/mm³ och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 5 %.

Farmakokinetik

Absorption: Maximal plasmakoncentration för efavirenz på 1,6 - 9,1 µM uppnåddes 5 timmar efter tillförsel av perorala engångsdoser på 100 mg till 1 600 mg till icke-infekterade frivilliga. Dosrelaterade ökningarna i C_{max} och AUC sågs för doser upp till 1 600 mg. Ökningarna var mindre än proportionella, vilket tyder på minskad absorption vid högre doser. Tiden till maximal plasmakoncentration (3 - 5 timmar) ändrades inte vid multipeldosering och steady-state plasmakoncentrationer uppnåddes inom 6 - 7 dagar.

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

Påverkan av mat: hos oinfekterade frivilliga ökade AUC och C_{max} efter en engångsdos om 600 mg efavirenz filmdragerade tabletter med 28 % (90 % konfidensintervall: 22 - 33 %) respektive 79 % (90

% konfidensintervall: 58 - 102 %) då den gavs med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Distribution:

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

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

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

Efavirenz har visat sig inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism vilket kan vara kliniskt relevant för vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42 % lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos (se nedan). Efavirenz har även visat sig inducera UGT1A1. Exponering av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskar i närvaro av efavirenz (se avsnitt Interaktioner, tabell 1). Även om *in vitro* data tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, finns motsäggande rapporter med både ökad och minskad exponering av substrat till dessa enzymer när de ges tillsammans med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten när det ges i kombination är inte klarlagd.

Eliminering:

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

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

Kön, ras, äldre:

Trots att begränsade data tyder på att kvinnor liksom patienter från Asien och Stilla-havs-området kan exponeras i högre grad för efavirenz, verkar toleransen inte vara lägre för efavirenz.

Farmakokinetiska studier har inte gjorts på äldre.

Pediatrik population

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

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

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

Prekliniska uppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

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

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

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

Karcinogenicitetsstudier hos hanmöss, han- och honråttor var negativa. Då den karcinogena potentialen hos människa är okänd,

antyder dessa data att den kliniska nyttan av efavirenz uppväger den potentiella karcinogena risken för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

Hjälpämne med känd effekt: varje filmdragerad tablett innehåller 152 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

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

Tablettdragering:

Hypromellos typ 2910 (E464)
Makrogol
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 600 mg Gul, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "L" på ena sidan och "11" på den andra sidan. Storleken är 20,1 mm x 9,6 mm.

30 tablett(er) blister, 158:84, F