

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 9,98 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Gele, capsulevormige, filmomhulde tablet met de opdruk "Teva" op één zijde en "7541" op de andere

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Efavirenz is aangewezen bij antivirale combinatiebehandelingen van met humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder.

Efavirenz is niet voldoende bestudeerd bij patiënten met gevorderde HIV-ziekte, dat wil zeggen bij patiënten met een CD4-celtelling < 50 cellen/mm³, of na een falende proteaseremmer (PI)-bevattende behandeling. Hoewel er geen kruisresistentie van efavirenz met PIs is vastgesteld, zijn er momenteel onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van een combinatietherapie met een PI als die wordt ingesteld nadat een efavirenz-bevattende behandeling heeft gefaald.

Voor een overzicht van de klinische en farmacodynamische informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infectie.

Dosering

Efavirenz moet in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Om de verdraagbaarheid van bijwerkingen aan het zenuwstelsel te verbeteren wordt toediening voor het slapen gaan aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Volwassenen en adolescenten boven 40 kg

De aanbevolen dosering van efavirenz in combinatie met nucleoside-analoge-reverse transcriptaseremmers (NRTI's) met of zonder een PI (zie rubriek 4.5) is 600 mg oraal eenmaal daags.

Filmomhulde tabletten efavirenz zijn niet geschikt voor kinderen die minder dan 40 kg wegen. Voor deze patiënten zijn harde capsules efavirenz beschikbaar.

Dosisaanpassing

Als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met voriconazol, moet de onderhoudsdosering voriconazol verhoogd worden naar 400 mg iedere 12 uur en moet de dosis efavirenz verminderd worden met 50% naar 300 mg eenmaal daags. Als de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de begintosis efavirenz weer worden hervat (zie rubriek 4.5).

Als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine bij patiënten die 50 kg of meer wegen, kan verhoging van de dosis efavirenz naar 800 mg/dag worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van efavirenz is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie; echter, minder dan 1% van een dosis efavirenz wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, zodat de invloed van een nierfunctiestoornis op de uitscheiding van efavirenz minimaal zou moeten zijn (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een lichte leverziekte kunnen worden behandeld met de dosering efavirenz die normaliter voor hen wordt aanbevolen. De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op dosisafhankelijke bijwerkingen, vooral symptomen met betrekking tot het zenuwstelsel (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

Het is aanbevolen om efavirenz in te nemen op een lege maag. De verhoogde efavirenz concentraties die worden waargenomen na toediening van efavirenz met voedsel, kunnen leiden tot een toename van de frequentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh classificatie C) (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige gebruik met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, of ergot-alkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylegonovine) omdat competitie door efavirenz om CYP3A4 kan resulteren in een inhibitie van het metabolisme en potentieel ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen kan uitlokken [bijvoorbeeld hartritmestoornis, langdurige sedatie of respiratoire depressie] (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), gezien de kans op een verlaagde plasmaconcentratie en verminderd klinisch effect van efavirenz (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Efavirenz mag niet als monotherapie voor een HIV-behandeling worden gebruikt en mag evenmin als enig geneesmiddel worden toegevoegd aan een behandeling die niet het gewenste resultaat oplevert. Bij gebruik van efavirenz als monotherapie kan het virus snel resistent worden. Bij de keuze van nieuwe antiretrovirale middelen voor combinatietherapie met efavirenz moet rekening worden gehouden met mogelijke virale kruisresistentie (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van efavirenz met de vaste combinatie van efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat wordt niet aanbevolen tenzij het noodzakelijk is voor dosisaanpassing (bijvoorbeeld rifampicine).

Gelijktijdig gebruik van *ginkgo biloba*-extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen die gelijktijdig met efavirenz worden ingenomen, dient de arts de betreffende productinformatie te raadplegen.

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten.

Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Als een antiretroiraal geneesmiddel in een combinatietherapie vanwege vermoedelijke intolerantie wordt onderbroken, moet men ernstig overwegen om gelijktijdig alle andere antiretrovirale geneesmiddelen te stoppen. Toediening van de antiretrovirale geneesmiddelen moet gelijktijdig worden hervat zodra intolerantieproblemen zijn verdwenen. Een intermitterende monotherapie of hervatting van de verschillende antiretrovirale geneesmiddelen op verschillende tijdstippen wordt niet aanbevolen vanwege verhoogd risico op selectie van resistent virus.

Uitslag

Lichte tot matige huiduitslag is waargenomen tijdens klinische studies met efavirenz en verdwijnt gewoonlijk bij voortzetting van de therapie. Geschikte antihistaminica en/of corticosteroïden kunnen de tolerantie verbeteren en de uitslag sneller doen verdwijnen. Ernstige huiduitslag met blaren, vochtige desquamatie of ulceratie is waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten die met efavirenz zijn behandeld. De incidentie van erythema multiforme of syndroom van Stevens-Johnson was ongeveer 0,1%. Therapie met efavirenz moet worden stopgezet als de patiënten een ernstige uitslag vertonen met blaren, desquamatie, mucosaletsels of koorts. Bij onderbreking van de behandeling met efavirenz moet ook worden overwogen de andere antiretrovirale medicatie te onderbreken om het ontstaan van resistentie van het geneesmiddel voor het virus te vermijden (zie rubriek 4.8).

Ervaring met efavirenz bij patiënten die stopten met andere antiretrovirale middelen uit de NNRTI-klasse is beperkt (zie rubriek 4.8). Efavirenz wordt niet aanbevolen bij patiënten die een levensbedreigende huidreactie (bijvoorbeeld syndroom van Stevens-Johnson) kregen bij gebruik van een andere NNRTI.

Psychische symptomen

Bij patiënten die met efavirenz zijn behandeld, zijn psychische bijwerkingen gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen lijken een groter risico te hebben op deze ernstige psychische bijwerkingen. Met name kwam ernstige depressie bij degenen met depressie in de voorgeschiedenis vaker voor. Sinds de introductie van het product zijn er ook meldingen van ernstige depressie, overlijden door zelfdoding, waanvoorstellingen en psychoseachtig gedrag. Patiënten moet het advies gegeven worden dat als zij symptomen krijgen zoals ernstige depressie, psychose of suïcidale gedachten, zij direct contact moeten opnemen met hun arts om na te gaan of deze symptomen mogelijk verband houden met het gebruik van efavirenz en zo ja, vast te stellen of de risico's van voortgezet gebruik zwaarder wegen dan de gunstige effecten (zie rubriek 4.8).

Neurologische symptomen

Symptomen waaronder, maar niet beperkt tot, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, slaperigheid, concentratiestoornissen en abnormaal dromen zijn vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die in klinisch onderzoek efavirenz 600 mg/dag kregen (zie rubriek 4.8). Neurologische symptomen beginnen meestal tijdens de eerste dag of de eerste twee dagen van de behandeling en verdwijnen over het algemeen na de eerste 2-4 weken. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat als deze veelvoorkomende verschijnselen optreden, deze meestal bij voortzetting van de therapie verbeteren en dat deze niet het optreden van de minder vaak voorkomende psychische bijwerkingen in een later stadium voorspellen.

Toevallen

Bij volwassen en pediatrische patiënten die efavirenz kregen zijn convulsies waargenomen, meestal bij een bekende voorgeschiedenis van toevallen. Bij patiënten die gelijktijdig anticonvulsiva krijgen die voornamelijk door de lever worden gemetaboliseerd, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital, kan het

nodig zijn periodiek de plasmaconcentraties te controleren. In een geneesmiddeleninteractieonderzoek waren bij gelijktijdige toediening van carbamazepine met efavirenz de plasmaconcentraties carbamazepine verlaagd (zie rubriek 4.5). Bij alle patiënten met toevallen in de voorgeschiedenis moet voorzichtigheid worden betracht.

Bijwerkingen op de lever

Enkele meldingen van leverfalen sinds de introductie van het product traden op bij patiënten zonder eerder bestaande leveraandoening of andere identificeerbare risicofactoren (zie rubriek 4.8). Controle van leverenzymen moet worden overwogen bij patiënten zonder eerder bestaand leverfalen of andere risicofactoren.

Effect van voedsel

De toediening van Efavirenz Teva met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz verhogen (zie rubriek 5.2) en kan tot een hogere frequentie van ongewenste effecten leiden (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt Efavirenz Teva op de lege maag in te nemen, bij voorkeur voor het slapen gaan.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jiroveci* (voorheen *Pneumocystis carinii*) veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Gewicht en metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Speciale populaties

Leverziekte

Efavirenz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige leverfunctiestoornis omdat er onvoldoende gegevens zijn om vast te stellen of dosisaanpassing noodzakelijk is. Aangezien efavirenz in hoge mate door cytochroom P450 wordt gemetaboliseerd en vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten met een chronische leverziekte, moet efavirenz met de nodige omzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte

leverfunctiestoornis. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op dosisafhankelijke bijwerkingen, vooral neurologische symptomen. De leveraandoening moet periodiek door middel van laboratoriumonderzoek worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

De veiligheid en werkzaamheid van efavirenz zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Bij patiënten met een bekende of vermoede voorgeschiedenis van hepatitis-B- of -C-infectie en bij patiënten die zijn behandeld met andere geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit, wordt controle van de leverenzymen aanbevolen. Bij patiënten met aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan vijfmaal de bovenste normaalwaarde, moet het voordeel van voortgezette behandeling met efavirenz worden afgewogen tegen het onbekende risico op aanzienlijke levertoxiciteit (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die tot levertoxiciteit kunnen leiden, wordt controle van de leverenzymen ook aanbevolen. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van efavirenz werd niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie; minder dan 1% van een dosis efavirenz wordt echter onveranderd in de urine uitgescheiden, zodat de invloed van een eventuele nierinsufficiëntie op de eliminatie van efavirenz minimaal moet zijn (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis; bij deze populatie wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

Ouderen

In klinische studies zijn er onvoldoende aantallen ouderen geëvalueerd om te kunnen bepalen of hun respons anders is dan die van jongere patiënten.

Pediatrische populatie

Tijdens een behandelingsperiode van 48 weken werd huiduitslag gemeld bij 26 van de 57 (46%) met efavirenz behandelde kinderen en deze was bij drie patiënten ernstig. Profylaxe met geschikte antihistaminica kan overwogen worden alvorens een behandeling met efavirenz bij kinderen in te stellen. Bij 59 van de 182 (32%) met efavirenz behandelde kinderen werd huiduitslag gemeld en deze was bij zes patiënten ernstig. Profylaxe met geschikte antihistaminica kan overwogen worden alvorens een behandeling met efavirenz bij kinderen in te stellen.

Lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Efavirenz is een *in vivo*-inductor van CYP3A4, CYP2B6 en UGT1A1. De plasmaconcentraties van verbindingen die substraten zijn van deze enzymen, kunnen verlaagd worden bij gelijktijdig gebruik met efavirenz. *In vitro* is efavirenz ook een remmer van CYP3A4. Theoretisch kan efavirenz daarom bij aanvang de blootstelling aan CYP3A4-substraten verhogen en voorzichtigheid is gepast bij CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische breedte (zie rubriek 4.3). Efavirenz kan een inductor zijn van CYP2C19 en CYP2C9; remming is echter ook waargenomen *in vitro* en het netto-effect van gelijktijdig gebruik met substraten van deze enzymen is niet duidelijk (zie rubriek 5.2).

De blootstelling aan efavirenz kan verhoogd worden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen (bijvoorbeeld ritonavir) of voedsel (bijvoorbeeld grapefruitsap) die de activiteit van CYP3A4 of CYP2B6 remmen. Verbindingen of kruidenpreparaten (bijvoorbeeld *ginkgo biloba*-extracten of sint-janskruid) die deze enzymen induceren, kunnen leiden tot verminderde plasmaconcentraties van efavirenz. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van *ginkgo biloba*-extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Pediatri sche patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Contra-indicaties bij gelijktijdig gebruik

Efavirenz mag niet gelijktijdig worden toegediend met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil of ergot-alkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylegonovine), omdat inhibitie van het metabolisme van deze stoffen kan leiden tot ernstige, levensbedreigende bijwerkingen. (zie rubriek 4.3).

Sint-janskruid (Hypericum perforatum)

Gelijktijdige toediening van efavirenz en sint-janskruid of kruidenpreparaten met sint-janskruid is gecontra-indiceerd. De plasmaconcentraties van efavirenz kunnen door gelijktijdig gebruik van sint-janskruid worden verlaagd als gevolg van inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen en/of transporteiwitten door sint-janskruid. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, stop dan het sint-janskruid, controleer de virusconcentratie en zo mogelijk de concentratie efavirenz. Na stopzetting van het sint-janskruid kan de concentratie efavirenz stijgen en moet mogelijk de dosis efavirenz worden aangepast. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot zeker twee weken na stopzetting van de behandeling voortduren (zie rubriek 4.3).

Andere interacties

Interacties tussen efavirenz en proteaseremmers, antiretrovirale middelen behalve proteaseremmers en andere niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan in Tabel 2 hieronder (verhoging wordt aangegeven met "↑", verlaging met "↓", geen verandering met "↔", en eenmalig om de 8 of 12 uur als "q8h" of "q12h"). Waar een 90%- of 95%-betrouwbaarheidsinterval bekend is, staat deze tussen haakjes. Tenzij anders aangegeven zijn de onderzoeken bij gezonde proefpersonen verricht.

Tabel 1: Interacties tussen efavirenz en andere geneesmiddelen bij volwassenen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
ANTI-INFECTIVA		
Anti-HIV-middelen		
Proteaseremmers (PI)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg 1 dd/100 mg 1 dd/600 mg 1 dd, alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 tot ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 tot ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 tot ↓ 51)	Gelijktijdige toediening van efavirenz met atazanavir/ritonavir wordt niet aanbevolen. Als atazanavir samen met een NNRTI moet worden toegediend, moet verhoging van de dosis van zowel atazanavir als ritonavir naar 400 mg resp. 200 mg in combinatie met efavirenz worden overwogen met zorgvuldige klinische controle.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg 1 dd/200 mg 1 dd/600 mg 1 dd, alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 tot ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 tot ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 tot ↑ 49) (CYP3A4-inductie) * Bij vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 dd 's avonds zonder efavirenz. Deze verlaging van de C _{min} van atazanavir kan een negatief effect hebben op de werkzaamheid van atazanavir. ** Gebaseerd op historische vergelijking.	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
<p>Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg 2 dd*/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd) *lager dan de aanbevolen doses, soortgelijke bevindingen worden verwacht met de aanbevolen doses,</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max} : ↓ 15 % (CYP3A4-inductie) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑15 % (CYP3A4-remming)</p>	<p>Efavirenz in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 dd kan resulteren in suboptimale darunavir C_{min}. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir/ritonavir, moet darunavir/ritonavir 600/100 mg 2 dd worden gebruikt. Deze combinatie moet voorzichtig worden toegepast. Zie ook rij ritonavir hieronder.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg 2 dd/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd) Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz</p>	<p>Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie. Interactie niet onderzocht Interactie niet onderzocht</p>	<p>Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast. Zie ook rij ritonavir hieronder. Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast. Niet aanbevolen, omdat de blootstelling aan beide PIs naar verwachting aanzienlijk verlaagd zal zijn.</p>
<p>Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg 1 dd)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 tot ↓47) C_{min}: ↓ 40% Een soortgelijke verlaging van de blootstelling aan indinavir werd gezien als indinavir 1000 mg q8h met efavirenz 600 mg daags werd gegeven (CYP3A4-inductie) Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie</p>	<p>Hoewel het klinische belang van een lagere indinavirconcentratie niet is vastgesteld, moet de omvang van de waargenomen farmacokinetische interactie in aanmerking worden genomen bij de keuze van een behandeling met zowel efavirenz als indinavir. Bij toediening met indinavir of indinavir/ritonavir hoeft de dosering efavirenz niet te worden aangepast.</p>
<p>Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg 2 dd/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 tot ↓32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 tot ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 tot ↓ 59)^b Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie De geometrisch gemiddelde C_{min} voor indinavir (0,33 mg/l) bij toediening met ritonavir en efavirenz was hoger dan de gemiddelde bekende C_{min} (0,15 mg/l) als alleen indinavir 800 mg q8h werd gegeven. Bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten (n=6) was de farmacokinetiek van indinavir en efavirenz over het algemeen vergelijkbaar met deze gegevens bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers.</p>	<p>Zie ook bij ritonavir hieronder.</p>

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
Lopinavir/ritonavir zachte capsules of orale oplossing/efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletten/efavirenz (400/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd) (500 mg/125 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	Aanzienlijk lagere blootstelling aan lopinavir. Concentratie Lopinavir: ↓ 30-40% Concentraties Lopinavir: vergelijkbaar met lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 dd zonder efavirenz	Met efavirenz moet een verhoging van de lopinavir/ritonavir zachte capsules of drank van 33% worden overwogen (4 capsules/~6,5 ml 2 dd in plaats van 3 capsules/5 ml 2 dd). Voorzichtigheid is gepast omdat deze dosisaanpassing bij sommige patiënten onvoldoende kan zijn. Bij gelijktijdige toediening met efavirenz 600 mg 1 dd moet de dosering van tabletten lopinavir/ritonavir worden verhoogd naar 500 mg/125 mg 2 dd. Zie ook bij ritonavir hieronder.
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg dd)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 tot ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 tot ↑ 33) De combinatie werd over het algemeen goed verdragen.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
Ritonavir/efavirenz (500 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	Ritonavir: Ochtend-AUC: ↑ 18% (↑ 6 tot ↑ 33) Avond-AUC: ↔ Ochtend-C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 tot ↑ 38) Avond-C _{max} : ↔ Ochtend-C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 tot ↑ 86) ^b Avond-C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 tot ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 tot ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 tot ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 tot ↑ 46) ^b (remming van door CYP gemedieerd oxidatief metabolisme) Als efavirenz werd gegeven met ritonavir 500 mg of 600 mg 2 dd, werd de combinatie niet goed verdragen (bijvoorbeeld duizeligheid, misselijkheid, paresthesie en verhoogde leverenzymen kwamen voor). Er zijn onvoldoende gegevens over de verdraagbaarheid van efavirenz met lage doses ritonavir (100 mg, 1 of 2 dd).	Bij gebruik van efavirenz met lage doses ritonavir moet rekening worden gehouden met kans op een verhoogde incidentie van bijwerkingen in samenhang met efavirenz, als gevolg van een mogelijke farmacodynamische interactie.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Er zijn geen gegevens om een dosisaanbeveling op te baseren. Zie ook bij ritonavir hierboven. Gebruik van efavirenz in combinatie met saquinavir als enige proteasseremmer wordt niet aanbevolen.
CCR5-antagonist		
Maraviroc/efavirenz	Maraviroc:	Zie Samenvatting van de

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
(100 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 tot ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 tot ↓ 62) Concentraties efavirenz niet gemeten, geen effect verwacht.	Productkenmerken van het geneesmiddel dat maraviroc bevat.
Integrase strand transfer inhibitor		
Raltegravir/efavirenz (400 mg eenmalige dosis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-inductie)	De dosis raltegravir hoeft niet te worden aangepast.
NRTIs en NNRTIs		
NRTIs/efavirenz	Er zijn geen specifieke interactiestudies verricht met efavirenz en NRTIs behalve lamivudine, zidovudine en tenofoviridisoproxilfumarate. Klinisch belangrijke interacties worden niet verwacht omdat de NRTIs via een andere route gemetaboliseerd worden dan efavirenz en waarschijnlijk niet in competitie treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatiepathways.	Voor geen van de producten hoeft de dosering te worden aangepast.
NNRTIs/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Omdat er geen voordeel is qua werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van 2 NNRTIs, wordt gelijktijdige toediening van efavirenz en een andere NNRTI niet aanbevolen.
Anti-HCV-middelen		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 dd/600 mg 1 dd)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A-inductie - effect op boceprevir) *0-8 uur Geen effect (↔) betekent een afname in de gemiddelde ratioschatting van ≤ 20 % of toename in gemiddelde ratioschatting van ≤ 25 %	Bij toediening met efavirenz waren de plasmadalconcentraties van boceprevir verlaagd. De klinische resultaten van deze waargenomen verlaging van de plasmadalconcentraties van boceprevir zijn niet direct vastgesteld.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
Telaprevir/efavirenz (1125 mg q8h/600 mg 1 dd)	Telaprevir (relatief tot 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 tot ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 tot ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 tot ↓ 34) % Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 tot ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 tot ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 tot ↓ 19) % (CYP3A-inductie door efavirenz)	Wanneer efavirenz samen met telaprevir wordt toegediend, moet telaprevir 1125 mg iedere 8 uur worden gebruikt.
Simeprevir/efavirenz (150 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 tot ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 tot ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 tot ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Geen effect (↔) betekent een afname in de gemiddelde ratioschatting van ≤ 20 % of toename in gemiddelde ratioschatting van ≤ 25% (CYP3A4-enzyminductie)	Gelijktijdige toediening van simeprevir met efavirenz resulteerde in significant verlaagde plasmaconcentraties van simeprevir als gevolg van CYP3A-inductie door efavirenz, wat kan resulteren in verminderd therapeutische werking van simeprevir. Gelijktijdige toediening van simeprevir met efavirenz wordt niet aanbevolen.
Antibiotica		
Azitromycine/efavirenz (600 mg eenmalige dosis/400 mg 1 dd)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
Claritromycine/efavirenz (500 mg q12h/400 mg 1 dd)	Claritromycine: AUC: ↓ 39% (↓ 30 tot ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 35) Claritromycine 14-hydroxymetabooliet: AUC: ↑ 34% (↑ 18 tot ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 tot ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 tot ↑ 19) (CYP3A4-inductie) 46% van de niet-geïnfecteerde vrijwilligers die efavirenz en claritromycine ontvingen, kreeg uitslag.	Het klinische belang van deze veranderingen in de plasmaconcentraties claritromycine is onbekend. Alternatieven voor claritromycine (bijvoorbeeld azitromycine) kunnen overwogen worden. De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.
Andere macrolideantibiotica (bijv. erytromycine)/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Er zijn geen gegevens om een dosis aanbeveling op te baseren.
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine/efavirenz (300 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Rifabutine: AUC: ↓ 38% (↓ 28 tot ↓ 47)	Bij toediening met efavirenz moet de dagelijkse dosis rifabutine met

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C _{max} , C _{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
	C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 tot ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 tot ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24% tot ↑ 1%) (CYP3A4-inductie)	50% worden verhoogd. Overweeg de dosis rifabutine te verdubbelen als rifabutine 2 of 3 maal per week in combinatie met efavirenz wordt gegeven. Het klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende onderzocht. Bij het aanpassen van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2).
Rifampicine/efavirenz (600 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 tot ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 tot ↓ 46) (CYP3A4- en CYP2B6-inductie)	Bij gebruik met rifampicine bij patiënten die 50 kg of meer wegen kan verhoging van de dagelijkse dosis efavirenz naar 800 mg een blootstelling geven die vergelijkbaar is met een dagelijkse dosis van 600 mg zonder rifampicine. Het klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende onderzocht. Bij het aanpassen van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2). De dosis rifampicine hoeft niet te worden aangepast.
Antimycotica		
Itraconazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg 1 dd)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 tot ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 tot ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 tot ↓ 58) (lagere concentraties itraconazol: CYP3A4-inductie) Hydroxy-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 tot ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 tot ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 tot ↓ 60) Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische veranderingen.	Omdat er voor itraconazol geen dosisaanbeveling kan worden gegeven, moet een andere antimycotische behandeling worden overwogen.
Posaconazol/efavirenz (--/400 mg 1 dd)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G inductie)	Gelijktijdig gebruik van posaconazol en efavirenz moet worden vermeden, tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.
Voriconazol/efavirenz (200 mg 2 dd/400 mg 1 dd)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz:	Als efavirenz met voriconazol wordt toegediend, moet de onderhoudsdosis voriconazol worden verhoogd naar 400 mg 2 dd en moet de dosis efavirenz

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
Voriconazol/efavirenz (400 mg 2 dd/300 mg 1 dd)	AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 tot ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 tot ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 tot ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *vergeleken met 200 mg 2 dd alleen ** vergeleken met 600 mg 1 dd alleen (competitieve remming van oxidatief metabolisme)	worden gehalveerd, d.w.z. naar 300 mg 1 dd. Als behandeling met voriconazol wordt gestaakt, moet de oorspronkelijke dosis efavirenz weer worden gegeven.
Fluconazol/efavirenz (200 mg 1 dd/400 mg 1 dd)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie	Voor geen van de producten hoeft de dosering te worden aangepast.
Ketoconazol en andere antimycotica met imidazol	Interactie niet onderzocht	Er zijn geen gegevens om een dosisaanbeveling op te baseren.
Antimalariamiddelen		
Artemether/lumefantrine/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doseringen van 4 tabletten in 3 dagen/600 mg 1 dd)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinine: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4-inductie)	Omdat verlaagde concentraties artemether, dihydroartemisinine of lumefantrine kunnen resulteren in een vermindering van de werkzaamheid tegen malaria, is voorzichtigheid gepast wanneer efavirenz en artemether/lumefantrinetabletten gelijktijdig worden toegediend.
ZUURREMMENDE MIDDELEN		
Antacida met aluminiumhydroxide-magnesiumhydroxide-simeticon/efavirenz (eenmalige dosis 30 ml/eenmalige dosis 400 mg) Famotidine/efavirenz (eenmalige dosis 40 mg / eenmalige dosis 400 mg)	De absorptie van efavirenz werd niet beïnvloed door antacida met aluminium-/magnesiumhydroxide of famotidine.	Gelijktijdige toediening van efavirenz met geneesmiddelen die de maag-pH beïnvloeden zullen naar verwachting geen invloed hebben op de absorptie van efavirenz.
ANXIOLYTICA		
Lorazepam/efavirenz (2 mg eenmalige doses/600 mg 1 dd)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 tot ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 tot ↑ 32) Deze veranderingen worden niet klinisch belangrijk geacht.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Mogelijk moet de dosis van

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
Acenocoumarol/efavirenz	Plasmaconcentraties en effecten van warfarine of acenocoumarol kunnen door efavirenz worden verhoogd of verlaagd.	warfarine of acenocoumarol worden aangepast.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine/efavirenz (400 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 tot ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 tot ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 tot ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 tot ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 tot ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 tot ↓ 53) (lagere concentraties carbamazepine: CYP3A4-inductie; lagere concentraties efavirenz: CYP3A4- en CYP2B6-inductie) De steady-state AUC, C_{max} en C_{min} van de actieve metaboliet carbamazepine-epoxide bleef onveranderd. Gelijktijdige toediening van hogere doses van hetzij efavirenz of carbamazepine is niet onderzocht.</p>	Er kan geen dosisaanbeveling worden gegeven. Een ander anticonvulsivum moet worden overwogen. De plasmaconcentraties carbamazepine moeten periodiek worden gecontroleerd.
Fenytoïne, fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten zijn van CYP450-iso-enzymen	Interactie niet onderzocht. Er bestaat een kans op lagere of hogere plasmaconcentraties fenytoïne, fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten zijn van CYP450-iso-enzymen als deze gelijktijdig met efavirenz worden toegediend.	Als efavirenz wordt toegediend met een anticonvulsivum dat een substraat is van CYP450-isoenzymen, moet de concentratie van het anticonvulsivum periodiek worden gecontroleerd.
Valproïnezuur/efavirenz (250 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	Geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van efavirenz. De beperkte gegevens suggereren dat er geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van valproïnezuur is.	Voor efavirenz is geen dosisaanpassing nodig. Gecontroleerd moet worden dat de toevallen bij de patiënten onder controle blijven.
Vigabatrine/efavirenz Gabapentine/efavirenz	Interactie niet onderzocht. Klinisch belangrijke interacties worden niet verwacht omdat vigabatrine en gabapentine alleen onveranderd in de urine worden uitgescheiden en waarschijnlijk niet in competitie zullen treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatiepathways als efavirenz.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
ANTIDEPRESSIVA		
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs)		
Sertraline/efavirenz (50 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 tot ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 tot ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 tot ↓ 58)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔</p>	Verhoging van de dosis sertraline moet gebeuren op basis van de klinische reactie. De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
	C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 tot ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-inductie)	
Paroxetine/efavirenz (20 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast
Fluoxetine/efavirenz	Interactie niet onderzocht. Omdat fluoxetine en paroxetine een soortgelijk metabool profiel hebben, d.w.z. sterk CYP2D6-remmend effect, wordt voor fluoxetine een soortgelijke afwezigheid van interactie verwacht.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
Norepinefrine- en dopamineheropnameremmer		
Bupropion/efavirenz [150 mg eenmalige dosis (vertraagde afgifte)/600 mg 1 dd)	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 tot ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 tot ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 tot ↑ 80) (CYP2B6-inductie)	Verhogingen van de dosis bupropion moeten plaatsvinden op basis van de klinische reactie, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion mag niet worden overschreden. De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.
ANTI-HISTAMINICA		
Cetirizine/efavirenz (eenmalige dosis 10 mg / 600 mg 1 dd)	Cetirizine: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 tot ↓ 30) Deze veranderingen worden niet klinisch belangrijk geacht. Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN		
Calciumantagonisten		
Diltiazem/efavirenz (240 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 tot ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 tot ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 tot ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 tot ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 tot ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 tot ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 tot ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 tot ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 tot ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 tot ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 tot ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 26) (CYP3A4-inductie)	Dosisaanpassingen voor diltiazem moeten gebeuren op basis van de klinische reactie (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor diltiazem). De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
	De verhoging van de farmacokinetische parameters voor efavirenz wordt niet klinisch belangrijk geacht.	
Verapamil, felodipine, nifedipine en nicardipine	Interactie niet onderzocht. Als efavirenz wordt toegediend met een calciumantagonist die een substraat is van het CYP3A4-enzym, bestaat de kans op lagere plasmaconcentraties van de calciumantagonist.	Dosisaanpassing van de calciumantagonist moet gebeuren op basis van de klinische reactie (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor de calciumantagonist).
LIPIDEVERLAGENDE MIDDELEN		
HMG-CoA-reductaseremmers		
Atorvastatine/efavirenz (10 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Atorvastatine: AUC: ↓ 43% (↓ 34 tot ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 tot ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatine: AUC: ↓ 35% (↓ 13 tot ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 tot ↓ 23)</p> <p>4-hydroxy atorvastatine: AUC: ↓ 4% (↓ 0 tot ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 tot ↓ 51)</p> <p>Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers: AUC: ↓ 34% (↓ 21 tot ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 tot ↓ 26)</p>	De cholesterolwaarden moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van atorvastatine kunnen noodzakelijk zijn (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor atorvastatine). De dosis efavirenz hoeft niet worden aangepast.
Pravastatine/efavirenz (40 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Pravastatine: AUC: ↓ 40% (↓ 26 tot ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 tot ↑ 12)	De cholesterolwaarden moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van pravastatine kunnen noodzakelijk zijn (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor pravastatine). De dosis efavirenz hoeft niet worden aangepast.
Simvastatine/efavirenz (40 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Simvastatine: AUC: ↓ 69% (↓ 62 tot ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 tot ↓ 79)</p> <p>Simvastatinezuur: AUC: ↓ 58% (↓ 39 tot ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 tot ↓ 58)</p> <p>Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers: AUC: ↓ 60% (↓ 52 tot ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 tot ↓ 78)</p> <p>(CYP3A4-inductie) Gelijktijdige toediening van efavirenz met atorvastatine, pravastatine of simvastatine had geen effect op de AUC of C_{max} van efavirenz.</p>	De cholesterolwaarden moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van simvastatine kunnen noodzakelijk zijn (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor simvastatine). De dosis efavirenz hoeft niet worden aangepast.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
Rosuvastatine/efavirenz	Interactie niet onderzocht. Rosuvastatine wordt voornamelijk onveranderd met de feces uitgescheiden, daarom wordt er geen interactie met efavirenz verwacht.	Voor geen van beide middelen hoeft de dosering te worden aangepast.
HORMONALE ANTICONCEPTIVA		
Oraal: Ethinylestradiol + norgestimaat / efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 tot ↓ 25) Norelgestromin (actieve metaboliet): AUC: ↓ 64% (↓ 62 tot ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 tot ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 tot ↓ 85) Levonorgestrel (actieve metaboliet): AUC: ↓ 83% (↓ 79 tot ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 tot ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 tot ↓ 90) (inductie van metabolisme) Efavirenz: geen klinisch significante interactie. Het klinische belang van deze effecten is onbekend.	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare methode van barrière-anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.6).
Injectie: Depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM eenmalige dosis DMPA)	In een geneesmiddelinteractie-onderzoek van 3 maanden werden geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters van MPA gevonden tussen deelnemers die antiretrovirale therapie op basis van efavirenz kregen en deelnemers die geen antiretrovirale therapie kregen. Soortgelijke resultaten werden ook door andere onderzoekers gevonden, hoewel de plasmaspiegels van MPA in de tweede studie een grotere variabiliteit vertoonden. In beide studies bleef het plasmaprogesteron bij personen die efavirenz en DMPA kregen laag, passend bij onderdrukking van de ovulatie.	Omdat er weinig informatie beschikbaar is, moet naast hormonale anticonceptie een betrouwbare methode van barrière-anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.6).
Implantaat: etonogestrel/efavirenz	Interactie niet onderzocht. Een lagere concentratie etonogestrel valt te verwachten (CYP3A4-inductie). Er zijn sporadische postmarketingmeldingen van falende anticonceptie met etonogestrel bij patiënten die efavirenz kregen.	Naast hormonale anticonceptie moet een betrouwbare methode van barrière-anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.6).
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Immunosuppressiva die gemetaboliseerd worden door	Interactie niet onderzocht. Lagere blootstelling aan het	Het kan nodig zijn de dosis van de immunosuppressiva aan te passen.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijna (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
CYP3A4 (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	immunosuppressivum kan worden verwacht (CYP3A4-inductie). Naar verwachting hebben deze immunosuppressiva geen invloed op de blootstelling aan efavirenz.	Zorgvuldige controle van de concentraties van de immunosuppressiva gedurende minstens 2 weken (totdat stabiele concentraties bereikt zijn) wordt bij instelling of stopzetting van behandeling met efavirenz aanbevolen.
OPIOÏDEN		
Methadon/efavirenz (vaste onderhoudsbehandeling, 35-100 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 tot ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 tot ↓ 59) (CYP3A4-inductie) In een onderzoek bij met HIV geïnfecteerde gebruikers van intraveneuze drugs leidde gelijktijdige toediening van efavirenz en methadon tot een lagere plasmaconcentratie methadon en verschijnselen van opiaatonttrekking. De dosis methadon werd met gemiddeld 22% verhoogd om onttrekkingssymptomen af te zwakken.	Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van onttrekking en hun dosis methadon moet worden verhoogd om onttrekkingsverschijnselen te verminderen.
Buprenorfine/naloxon/efavirenz	Buprenorfine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Geen klinisch significante farmacokinetische interactie.	Ondanks de lagere concentratie buprenorfine kregen de patiënten geen ontweningsverschijnselen. Mogelijk hoeft bij gelijktijdige toediening de dosis van buprenorfine of efavirenz niet te worden aangepast.

^a 90%-betrouwbaarheidsintervallen tenzij anders aangegeven.

^b 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

Overige interacties: efavirenz bindt zich niet aan cannabinoïdreceptoren. Fout-positieve testresultaten voor cannabinoïd in de urine zijn gemeld bij sommige screening assays bij niet-geïnfecteerde en hiv-geïnfecteerde personen die efavirenz kregen. In zulke gevallen wordt ter bevestiging een meer specifieke methode zoals gaschromatografie/massaspectrometrie aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Zie hieronder en rubriek 5.3. Efavirenz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij de klinische toestand van de patiënte deze behandeling vereist. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten voor instelling van efavirenz een zwangerschapstest ondergaan.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Barrière-anticonceptie moet altijd worden toegepast, samen met andere vormen van anticonceptie (zoals orale of andere hormonale anticonceptiva, zie rubriek 4.5). Vanwege de lange halfwaardetijd van efavirenz worden tot 12 weken na stopzetting van efavirenz adequate anticonceptiemaatregelen aanbevolen.

Zwangerschap

Er zijn zeven retrospectieve meldingen van bevindingen die passen bij een neuraalbuisdefect, waaronder meningomyelocèle, alle bij moeders die in het eerste trimester waren blootgesteld aan behandelingen op basis van efavirenz (uitgesloten werden vastedosiscombinatietabletten met efavirenz). Twee additionele gevallen (1 prospectief en 1 retrospectief) waaronder voorvallen die passen bij een neuraalbuisdefect, zijn gemeld met de vastedosiscombinatietablet van efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumarate. Een causaal verband tussen deze voorvallen en het gebruik van efavirenz is niet vastgesteld en het gemeenschappelijke kenmerk is niet bekend. Omdat neuraalbuisdefecten optreden in de eerste 4 weken van de foetale ontwikkeling (wanneer neuraalbuizen zich sluiten), is dit potentiële risico relevant voor vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap aan efavirenz zijn blootgesteld.

Vanaf juli 2013 heeft het Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) prospectieve meldingen ontvangen van 904 zwangerschappen die in het eerste trimester zijn blootgesteld aan efavirenz bevattende behandelingen en die tot 766 levende geboorten leidden. Bij één kind werd een neuraalbuisdefect gemeld, en de frequentie en het patroon van de andere aangeboren afwijkingen waren vergelijkbaar met die bij kinderen die waren blootgesteld aan behandelingen zonder efavirenz, en met die in de hiv-negatieve controlegroep. De incidentie van neuraalbuisdefecten in de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1000 levende geboorten.

Misvormingen zijn waargenomen bij foetussen van met efavirenz behandelde apen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Efavirenz wordt bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van efavirenz op pasgeborenen/zuigelingen. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met efavirenz. Met HIV geïnfecteerde vrouwen wordt zelfs aanbevolen in het geheel geen borstvoeding te geven om zo overdracht van HIV te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van efavirenz op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten is alleen onderzocht bij doses waarbij systemische geneesmiddelconcentraties werden bereikt die equivalent waren aan of lager dan die welke bij mensen werden bereikt die aanbevolen doses efavirenz kregen. In deze onderzoeken had efavirenz geen negatieve invloed op de paring of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (doses tot 100 mg/kg tweemaal daags), en op het sperma of het nageslacht van behandelde mannelijke ratten (doses tot 200 mg tweemaal daags). Er was geen invloed op de reproductieve prestaties van nakomelingen van vrouwelijke ratten die efavirenz kregen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Efavirenz kan duizeligheid, concentratiestoornissen en/of slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij bij het optreden van deze symptomen geen potentieel risicovolle handelingen als rijden of machines bedienen mogen verrichten.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Efavirenz is bij meer dan 9.000 patiënten onderzocht. In een subgroep van 1.008 volwassen patiënten die in gecontroleerde klinische studies 600 mg/dag efavirenz kregen in combinatie met PIs en/of NRTIs, waren de meest gemelde ongewenste bijwerkingen van minstens matige ernst die bij minstens 5 % van de patiënten

werden gemeld uitslag (11,6%), duizeligheid (8,5%), misselijkheid (8,0%), hoofdpijn (5,7%) en vermoeidheid (5,5%). De belangrijkste bijwerkingen in samenhang met efavirenz zijn uitslag en neurologische symptomen. Neurologische symptomen beginnen gewoonlijk snel na instelling van de therapie en verdwijnen na de eerste 2 tot 4 weken. Ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, psychische bijwerkingen zoals ernstige depressie, zelfdoding, psychoseachtig gedrag en toevallen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met efavirenz. De toediening van efavirenz met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz en de frequentie van bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4).

Het veiligheidsprofiel op lange termijn van behandelingen op basis van efavirenz is beoordeeld in een gecontroleerd onderzoek (006) waarin patiënten hetzij efavirenz + zidovudine + lamivudine (n = 412, mediane duur 180 weken), efavirenz + indinavir (n = 415, mediane duur 102 weken) of indinavir + zidovudine + lamivudine (n = 401, mediane duur 76 weken) kregen. Langdurig gebruik van efavirenz in dit onderzoek gaf geen aanleiding tot herziening van het veiligheidsprofiel.

Lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die matig of zwaarder van ernst waren met minstens een mogelijk verband met de behandeling (naar de mening van de onderzoeker) die zijn gemeld in klinisch onderzoek met efavirenz in de aanbevolen dosering als onderdeel van combinatietherapie (n = 1,008) staan hieronder opgesomd. Bijwerkingen die postmarketing werden gezien in samenhang met combinatiebehandelingen met efavirenz staan ook in deze lijst (cursief). De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); of zeer zelden ($< 1/10.000$).

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Vaak	hypertriglyceridemie*
Soms	hypercholesterolemie*
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	abnormaal dromen, angst, depressie, slapeloosheid*
Soms	affectlabiliteit, agressie, verwarring, euforie, hallucinatie, manie, paranoia, <i>psychose</i> [†] , zelfmoordpoging, suïcidale gedachten*
Zelden	<i>wanen</i> [‡] , <i>neurose</i> [‡] , <i>overlijden door zelfdoding</i> ^{‡*}
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	<i>gestoorde cerebellaire coördinatie en evenwicht</i> [†] , aandachtsstoornis (3,6%), duizeligheid (8,5%), hoofdpijn (5,7%), slaperigheid (2,0%)*
Soms	agitatie, amnesie, ataxie, gestoorde coördinatie, convulsies, abnormaal denken, <i>tremor</i> [†]
<i>Oogaandoeningen</i>	
Soms	wazig zien
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Soms	<i>tinnitus</i> [†] , vertigo
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Soms	<i>plotselinge roodheid van het gezicht</i> [†]
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
Soms	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT)*, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT)*, verhoogd gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Soms	acute hepatitis
Zelden	<i>leverfalen</i> ^{‡*}
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak	uitslag (11.6%)*
Vaak	pruritus
Soms	erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom*

Zelden	<i>fotoallergische dermatitis</i> [†]
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Soms	<i>gynaecomastie</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	<i>vermoeidheid</i>

^{*}, [†], [‡] Zie rubriek *c. Beschrijving van bepaalde, bijwerkingen* voor meer details.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Informatie over postmarketing surveillance

[†]Deze bijwerkingen werden postmarketing gezien; echter, de frequenties werden bepaald naar aanleiding van de gegevens van 16 klinische studies (n=3969).

[‡]Deze bijwerkingen werden postmarketing gezien, maar niet gemeld als geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen bij patiënten die efavirenz kregen in 16 klinische studies. De frequentie "zelden" werd gedefinieerd volgens "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (rev. 2, Sept. 2009) op basis van een geschatte bovengrens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval voor 0 voorvallen gezien het aantal personen dat efavirenz kreeg in deze klinische studies (n=3969).

Uitslag

In klinische studies had 26% van met 600 mg efavirenz behandelde patiënten uitslag tegen 17% van de patiënten in de controlegroep. Bij 18% van de met efavirenz behandelde patiënten werd de uitslag geacht met de therapie samen te hangen. Ernstige uitslag werd waargenomen bij minder dan 1% van de met efavirenz behandelde patiënten en 1,7% staakte er de therapie voor. De incidentie van erythema multiforme of syndroom van Stevens-Johnson was ongeveer 0,1%.

Gewoonlijk gaat het om een lichte tot matige maculopapulaire uitslag die optreedt in de eerste twee weken na het begin van de therapie met efavirenz. Bij de meeste patiënten verdwijnt de uitslag bij voortzetting van de behandeling met efavirenz binnen een maand. Patiënten die de behandeling met efavirenz vanwege uitslag onderbreken kunnen die later hervatten. Gebruik van geschikte antihistaminica en/of corticosteroiden wordt aanbevolen bij hervatting van de therapie met efavirenz.

Er is weinig bekend over de effecten van efavirenz bij patiënten die andere antiretrovirale medicatie van de NNRTI-klasse hebben stopgezet. Het gemelde aantal gevallen van terugkerende uitslag na een overstap van therapie met nevirapine naar efavirenz, primair gebaseerd op gegevens van een retrospectief cohort uit gepubliceerde literatuur, beslaat 13 tot 18%, vergelijkbaar met het percentage gezien bij patiënten die efavirenz kregen in klinische studies (zie rubriek 4.4).

Psychische symptomen

Bij patiënten die met efavirenz zijn behandeld, zijn ernstige psychische bijwerkingen gemeld. In gecontroleerde studies was de frequentie van specifieke ernstige psychische bijwerkingen:

	Efavirenz (n=1008)	Controlegroep (n=635)
- ernstige depressie	1,6%	0,6%
- suïcidale ideatie	0,6%	0,3%
- niet-fatale zelfmoordpogingen	0,4%	0%
- agressief gedrag	0,4%	0,3%
- paranoïde reacties	0,4%	0,3%
- manische reacties	0,1%	0%

Patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen lijken een groter risico te lopen op deze ernstige psychische bijwerkingen, waarbij de frequentie van elk van de bovengenoemde bijwerkingen varieert van 0,3% voor manische reacties tot 2,0% voor zowel ernstige depressie als suïcidale ideatie. Sinds de introductie van het product zijn er ook meldingen van overlijden door zelfdoding, waanvoorstellingen en psychoseachtig gedrag.

Neurologische symptomen

In gecontroleerd klinisch onderzoek zijn vaak gemelde bijwerkingen (maar beperkten zich niet tot): duizeligheid, slaperigheid, slaperigheid, concentratiestoornissen en abnormaal dromen. 19% (2% ernstig) van de patiënten had matige tot ernstige neurologische symptomen versus 9% (1% ernstig) in de controlegroep. In klinische studies staakte 2% van de patiënten die efavirenz kregen de therapie vanwege dergelijke symptomen.

Neurologische symptomen beginnen gewoonlijk tijdens de eerste of tweede dag van de therapie en verdwijnen gewoonlijk na 2 – 4 weken. In een studie bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers had een representatief neurologisch symptoom een mediane latentie van 1 uur na de dosis en een mediane duur van 3 uur. Als efavirenz met de maaltijd wordt ingenomen, kunnen neurologische symptomen vaker optreden, mogelijk als gevolg van hogere plasmaconcentraties van efavirenz (zie rubriek 5.2). Inname voor het slapengaan lijkt de verdraagbaarheid van deze symptomen te verbeteren en kan aanbevolen worden tijdens de eerste weken therapie en bij patiënten bij wie deze symptomen aanhouden (zie rubriek 4.2). Dosisverlaging of spreiding van de dagdosis leverde geen voordeel op.

Uit analyse van langetermijngegevens bleek dat na 24 weken therapie de incidentie van nieuw optredende neurologische symptomen bij met efavirenz behandelde patiënten over het algemeen overeenkwam met die in de controlearm.

Leverfalen

Enkele postmarketingmeldingen van leverfalen, waaronder gevallen van patiënten zonder eerder bestaande leveraandoening of andere identificeerbare risicofactoren, gaven een extreem acuut verloop te zien, wat in sommige gevallen transplantatie noodzakelijk maakte of overlijden als gevolg had.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumafwijkingen

Leverenzymen: AST en ALT steeg tot meer dan vijfmaal de bovengrens van het normale bereik (ULN) bij 3% van 1.008 patiënten die met 600 mg efavirenz zijn behandeld (5-8% na langdurige behandeling in studie 006). Vergelijkbare verhogingen werden gezien bij controlepatiënten (5% na langdurige behandeling). Bij 4% van alle met 600 mg efavirenz behandelde patiënten en bij 1,5 – 2% van de patiënten in de controlegroepen werden verhogingen van het GGT tot meer dan vijfmaal ULN waargenomen (7% van de patiënten in de efavirenzgroep en 3% van de patiënten in de controlegroep na langdurige behandeling). Een op zichzelf staande verhoging van het GGT bij patiënten die efavirenz krijgen kan het gevolg zijn van enzyminductie. In de langdurige studie (006) werd in elke behandelingsarm bij 1% van de patiënten het onderzoek vanwege stoornissen aan de lever of galwegen stopgezet.

Amylase: in een 1.008 patiënten tellende subgroep van het klinisch onderzoek werden asymptomatische verhogingen van het serumamylase tot meer dan 1,5 maal de bovenste waarde van het normale bereik gezien bij 10% van de met efavirenz behandelde patiënten en 6% van de patiënten in de controlegroepen. De klinische betekenis van asymptomatische verhogingen van het serumamylase is onbekend.

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Ongewenste effecten bij kinderen kwamen over het algemeen overeen met die bij volwassen patiënten. Uitslag werd bij kinderen vaker gemeld (59 van de 182 (32%) kinderen behandeld met efavirenz) en was vaak hooggradiger dan bij volwassenen (ernstige uitslag werd bij 6 van de 182 (3,3%) kinderen gemeld). Profylaxe met passende antihistamines voor instelling van de behandeling met efavirenz bij kinderen kan worden overwogen.

Andere speciale populaties

Leverenzymen bij patiënten die gecoïnfecteerd zijn met hepatitis B of C

Uit de langetermijngegevens van studie 006 bleek dat 137 patiënten die werden behandeld met een efavirenzbevattende therapie (mediane therapieduur 68 weken) en 84 die een controlebehandeling kregen (mediane duur 56 weken) bij de screening seropositief waren voor hepatitis B (oppervlakte-antigeen-positief) en/of C (positief voor hepatitis-C-antilichaam). Bij gecoïnfecteerde patiënten van studie 006 traden verhogingen van het AST tot meer dan vijfmaal ULN op bij 13% van de met efavirenz behandelde patiënten versus 7% in de controlegroep; verhogingen van het ALT tot meer dan vijfmaal ULN traden op bij 20% van de met efavirenz behandelde patiënten versus 7% in de controlegroep. Bij de gecoïnfecteerde patiënten stopten 3% van hen die met efavirenz werden behandeld en 2% in de controlearm vanwege stoornissen aan de lever (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Enkele patiënten die per ongeluk tweemaal per dag 600 mg namen hadden sterkere neurologische symptomen. Eén patiënt had onwillekeurige spiercontracties.

De behandeling van een overdosis efavirenz bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, met inbegrip van controle van de vitale symptomen en observatie van de klinische status van de patiënt. Actieve kool kan worden gebruikt om niet-geabsorbeerd efavirenz te elimineren. Er bestaat geen specifiek antigif tegen een overdosis efavirenz. Aangezien efavirenz zich sterk aan eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat er met dialyse significante hoeveelheden geneesmiddel uit het bloed worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, Niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers. ATC-code: J05AG03

Werkingsmechanisme

Efavirenz is een NNRTI van HIV-1. Efavirenz is een niet-competitieve remmer van HIV-1 reverse transcriptase (RT) en remt niet significant HIV-2-RT of cellulaire DNA-polymerases (α , β , γ of δ).

Antivirale werking

De vrije concentratie geneesmiddel *in vitro* die nodig is voor 90 tot 95% inhibitie van het wild type of zidovudine-resistente laboratorium- en klinische isolaten varieert van 0,46 tot 6,8 nM in lymfoblastoïde cellijnen, mononucleaire cellen in perifeer bloed (PBMC) en macrofaag/monocytculturen.

Resistentie

De potentie van efavirenz in celcultuur tegen virale varianten met aminozuursubstituties op posities 48, 108, 179, 181 of 236 in RT of varianten met aminozuursubstituties in de protease was vergelijkbaar met die tegen wilde virusstammen. De één-aminozuursubstituties die de hoogste resistentie tegen efavirenz veroorzaakten in celcultuur zijn leucine → isoleucine in positie 100 (L100I, 17 tot 22x resistentie) en lysine → asparagine in positie 103 (K103N, 18 tot 33x resistentie). Groter dan 100x verlies van gevoeligheid werd waargenomen tegen HIV-varianten met K103N-expressie boven op andere aminozuursubstituties in RT.

K103N was de meest waargenomen RT-substitutie in virale isolaten van patiënten met een significante rebound in viral load tijdens klinische studies van efavirenz in combinatie met indinavir of zidovudine + lamivudine. Deze mutatie werd waargenomen bij 90% van de patiënten die efavirenz kregen met virologisch falen. Substituties in RT-posities 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 of 225 werden ook waargenomen, maar met lagere frequenties, en vaak alleen in combinatie met K103N. Het patroon van aminozuursubstituties in RT en resistentie tegen efavirenz was onafhankelijk van de andere antivirale middelen die in combinatie met efavirenz werden gebruikt.

Kruisresistentie

De kruisresistentieprofielen van efavirenz, nevirapine en delavirdine in celcultuur toonden aan dat de K103N-substitutie een verlies van gevoeligheid veroorzaakt voor alle drie NNRTI. Twee van drie delavirdine-resistente klinische isolaten die werden onderzocht waren kruisresistent tegen efavirenz en bevatten de K103N-substitutie. Een derde isolaat met een substitutie in positie 236 van RT was niet kruisresistent tegen efavirenz.

Virale isolaten uit PBMC van patiënten die tijdens de klinische studies met efavirenz tekenen vertoonden van falende behandeling (viral load rebound), werden getest op gevoeligheid voor NNRTI. Dertien efavirenz-resistente isolaten bleken nadien ook resistent te zijn tegen nevirapine en delavirdine. Vijf van deze NNRTI-resistente isolaten hadden een K103N of een valine → isoleucinesubstitutie in positie 108 (V108I) in RT. Drie van de geteste isolaten waarbij de therapie met efavirenz mislukte, bleven gevoelig voor efavirenz in celcultuur en waren ook gevoelig voor nevirapine en delavirdine.

De kans op kruisresistentie tussen efavirenz en PIs is klein door de verschillende betrokken enzym-substraten. De kans op kruisresistentie tussen efavirenz en NRTI is klein door de verschillende bindingsplaatsen op het substraat en het verschillende werkingsmechanisme.

Klinische werkzaamheid

Efavirenz is niet in gecontroleerd onderzoek bestudeerd bij patiënten met gevorderde HIV-ziekte, dat wil zeggen bij patiënten met een CD4-celtelling < 50 cellen/mm³ of bij patiënten die eerder met een PI of NNRTI zijn behandeld. De ervaring uit gecontroleerd klinisch onderzoek met combinaties met didanosine of zalcitabine is beperkt.

Twee gecontroleerde studies (006 en ACTG 364) die ongeveer één jaar duurden met efavirenz in combinatie met NRTI's en/of PIs, gaven een daling te zien van de viral load tot onder de kwantificeringslimiet van de assay en een stijging van CD4-lymfocyten bij HIV-geïnfecteerde patiënten die wel behandeling met NRTI en geen antiretrovirale therapie hadden ondergaan. Studie 020 gaf een overeenkomstige werkzaamheid te zien bij eerder met NRTI behandelde patiënten gedurende 24 weken. In deze studies was de dosis efavirenz 600 mg eenmaal daags; de dosis indinavir was 1.000 mg om de 8 uur als dit werd gebruikt met efavirenz en 800 mg om de 8 uur als dit zonder efavirenz werd gebruikt. De dosis nelfinavir was 750 mg driemaal daags. In elk van deze studies werd de standaarddosis van de NRTI's om de 12 uur toegediend.

Studie 006, een gerandomiseerd, open-label onderzoek, vergeleek efavirenz + zidovudine + lamivudine of efavirenz + indinavir met indinavir + zidovudine + lamivudine bij 1266 patiënten die bij inclusie in de studie efavirenz-, lamivudine-, NNRTI- en PI-naïef moesten zijn. De gemiddelde CD4-celtelling bij baseline was 341 cellen/mm³ en de gemiddelde HIV-RNA-concentratie bij baseline was 60.250 kopieën/ml. Tabel 2 toont de werkzaamheidsresultaten voor studie 006 in een subgroep van 614 patiënten die minstens 48 weken hadden deelgenomen. Bij de analyse van de responder rates ('non-completer equals failure analysis' [NC=F]) werden patiënten die met de studie stopten, ongeacht de reden, of van wie een HIV-RNA-meting ontbrak die werd gevolgd of voorafgegaan door een meting boven de kwantificeringslimiet van de assay, op de ontbrekende tijdpunten geacht een HIV-RNA boven 50 of boven 400 kopieën/ml te hebben.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten voor studie 006

Behandeling ^d	n	Responder rates (NC = F ^a)		Gemiddelde verandering t.o.v. CD ₄ -celtelling bij aanvang cellen/mm ³ (S.E.M. ^c)
		Plasma HIV-RNA		
		< 400 kopieën/ml (95% C.I. ^b) 48 weken	<50 kopieën/ml (95% C.I. ^b) 48 weken	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, noncompleter = failure.

^b B.I., betrouwbaarheidsinterval.

^c S.E.M., standard error of the mean.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

De langetermijnresultaten na 168 weken van studie 006 (respectievelijk 160 patiënten voltooiden de studie op behandeling met EFV + IDV, 196 patiënten met EFV + ZDV + 3TC en 127 patiënten met IDV + ZDV + 3TC) suggereren dat de respons aanhoudt in termen van deel van de patiënten met een HIV-RNA < 400 kopieën/ml, HIV-RNA < 50 kopieën/ml en in termen van gemiddelde verandering ten opzichte van CD4-celtelling bij baseline.

Tabel 3 toont de werkzaamheidsresultaten voor studies ACTG 364 en 020. Aan studie ACTG 364 namen 196 patiënten deel die met NRTI's waren behandeld maar niet met PIs of NNRTIs. Aan studie 020 namen 327 patiënten deel die met NRTI's waren behandeld maar niet met PIs of NNRTIs. Artsen mochten de NRTI-behandeling van hun patiënten bij inclusie in de studie veranderen. De responder rates waren het hoogst bij patiënten bij wie de NRTI's werden geswitcht.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten voor studies ACTG 364 en 020

Studienummer/ Behandeling ^b	n	Responder rates (NC = F ^a)				Gemiddelde verandering t.o.v. CD ₄ -celtelling bij aanvang	
		%	(95% B.I. ^c)	%	(95% B.I. ^c)	cellen/mm ³	(S.E.M. ^d)
Study ACTG 364 48 weken		< 500 kopieën/ml		< 50 kopieën/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)
Study 020 24 weken		< 400 kopieën/ml		< 50 kopieën/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, noncompleter = failure.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir.

^c B.I., betrouwbaarheidsinterval voor deel van reagerende patiënten.

^d S.E.M., standard error of the mean.

---, niet verricht.

Pediatrische patiënten

Studie AI266922 was een open-label studie ter beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit van efavirenz in combinatie met didanosine en emtricitabine bij antiretroviraal-naïeve en -ervaren pediatrische patiënten. Zevenendertig patiënten met een leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar (mediaan 0,7 jaar) werden behandeld met efavirenz. Bij baseline was de mediane plasma HIV-1 RNA 5,88 log₁₀ kopieën/ml, de mediane CD4+ celtelling was 1.144 cellen/mm³ en het mediane CD4+ percentage was 25%. De mediane tijd in studiebehandeling was 132 weken; 27% van de patiënten staakte de behandeling vóór week 48. Bij een ITT-analyse waren de totale proporties patiënten met HIV RNA < 400 kopieën/ml en < 50 kopieën/ml in week 48 respectievelijk 57% (21/37) en 46% (17/37). De mediane stijging vanaf baseline in de CD4+ telling na 48 weken behandeling was 215 cellen/mm³ en de mediane stijging in het CD4+ percentage was 6%.

Studie PACTG 1021 was een open-label studie ter beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit van efavirenz in combinatie met didanosine en emtricitabine bij pediatrische patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. Drieënveertig patiënten met een leeftijd van 3 maanden tot 21 jaar (mediaan 9,6 jaar) werden gedoseerd met efavirenz. Bij baseline was de mediane plasma HIV-1 RNA 4,8 log₁₀ kopieën/ml, de mediane CD4+ celtelling was 367 cellen/mm³ en het mediane CD4+ percentage was 18%. De mediane tijd in studiebehandeling was 181 weken; 16% van de patiënten staakte de behandeling vóór week 48. Bij een ITT-analyse waren de totale proporties patiënten met HIV RNA < 400 kopieën/ml en < 50 kopieën/ml in week 48 respectievelijk 77% (33/43) en 70% (30/43). De mediane stijging vanaf baseline in de CD4+ telling na 48 weken behandeling was 238 cellen/mm³ en de mediane stijging in het CD4+ percentage was 13%.

Studie PACTG 382 was een open-label studie ter beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit van efavirenz in combinatie met nelfinavir en een NRTI bij antiretroviraal-naïeve en NRTI-ervaren pediatrische patiënten. Honderdtwee patiënten met een leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (mediaan 5,7 jaar) werden behandeld met efavirenz. Zevenentachtig procent van de patiënten had eerdere antiretrovirale behandeling ondergaan. Bij baseline was de mediane plasma HIV-1 RNA 4,57 log₁₀ kopieën/ml, de mediane CD4+ celtelling was 755 cellen/mm³ en het mediane CD4+ percentage was 30%. De mediane tijd in studiebehandeling was 118 weken; 25% van de patiënten staakte de behandeling vóór week 48. Bij een ITT-analyse waren de totale proporties patiënten met HIV RNA < 400 kopieën/ml en < 50 kopieën/ml in week 48 respectievelijk 57% (58/102) en 43% (44/102). De mediane stijging vanaf baseline in de CD4+ telling na 48 weken behandeling was 128 cellen/mm³ en de mediane stijging in het CD4+ percentage was 5%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vijf uur na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg tot 1.600 mg werden bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers maximale efavirenzconcentraties van 1,6-9,1 microM vastgesteld. Dosisafhankelijke stijgingen van de C_{max} en de AUC werden waargenomen bij doses tot 1.600 mg. De stijgingen waren minder dan proportioneel, wat wijst op een verminderde absorptie bij hogere doses. De tijd tot de piekplasmaconcentratie (3-5 uur) veranderde niet na meervoudige dosering, en steady state plasmaconcentraties werden bereikt na 6-7 dagen.

Bij HIV-geïnfecteerde patiënten in steady state waren de gemiddelde C_{max}-, C_{min}-, en AUC-waarden lineair bij dagdoses van 200 mg, 400 mg en 600 mg. Bij 35 patiënten die eenmaal per dag 600 mg efavirenz kregen was de steady state C_{max} 12,9 ± 3,7 microM (29 %) [gemiddelde ± S.D. (% C.V.)], de steady state C_{min} was 5,6 ± 3,2 microM (57 %) en de AUC was 184 ± 73 microM.uur (40 %).

Invloed van voedsel

De AUC en C_{max} van een eenmalige dosis 600 mg efavirenz filmomhulde tabletten bij niet-geïnficeerde vrijwilligers werden door toediening met een vetrijke maaltijd met 28% (90% BI: 22–33%) respectievelijk 79% (90% BI: 58–102%) verhoogd in vergelijking met toediening op de nuchtere maag (zie rubriek 4.4).

Distributie

Efavirenz bindt zich sterk (ongeveer 99,5-99,75%) aan humane plasma-eiwitten, hoofdzakelijk albumine. Bij HIV-1-geïnficeerde patiënten (n = 9) die dagelijks 200 mg tot 600 mg efavirenz kregen gedurende minstens één maand, varieerden de concentraties in het cerebrospinaal vocht van 0,26 tot 1,19% (gemiddeld 0,69%) van de overeenkomstige plasmaconcentratie. Deze verhouding is ongeveer driemaal hoger dan de niet-eiwitgebonden (vrije) fractie van efavirenz in plasma.

Biotransformatie

Onderzoek bij mensen en *in vitro*-onderzoek met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat efavirenz hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem tot gehydroxyeerde metabolieten die vervolgens geglucuronideerd worden. Deze metabolieten zijn onwerkzaam tegen HIV-1. De *in vitro*-studies doen vermoeden dat CYP3A4 en CYP2B6 de belangrijkste isozymen voor de metabolisatie van efavirenz zijn en dat efavirenz de P450-isozymen 2C9, 2C19 en 3A4 remde. Bij *in vitro*-studies bleek efavirenz CYP2E1 niet te remmen en CYP2D6 en CYP1A2 alleen bij concentraties die veel hoger waren dan de klinische.

De plasmablootstelling aan efavirenz kan verhoogd zijn bij patiënten met de homozygote genetische variant G516T van het iso-enzym CYP2B6. De klinische implicaties van een dergelijke associatie zijn onbekend. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de bijwerkingen die met efavirenz gepaard gaan daardoor frequenter en ernstiger kunnen zijn.

Men heeft aangetoond dat efavirenz CYP3A4 en CYP2B6 induceert, en zo zijn eigen metabolisme induceert, hetgeen bij sommige patiënten klinisch relevant kan zijn. Meerdere doses van 200–400 mg per dag gedurende 10 dagen resulteerden bij niet-geïnficeerde vrijwilligers in een lagere accumulatie (22-42 % lager) dan voorspeld en een kortere terminale halfwaardetijd dan bij toediening van een enkelvoudige dosis (zie hieronder). Men heeft ook aangetoond dat efavirenz UGT1A1 induceert. Blootstellingen aan raltegravir (een UGT1A1-substraat) zijn verlaagd met efavirenz (zie rubriek 4.5, tabel 1).

Alhoewel *in vitro*-gegevens wijzen op remming van CYP2C9 en CYP2C19 door efavirenz, zijn er tegenstrijdige meldingen van zowel verhoogde als verlaagde blootstellingen aan substraten van deze enzymen bij gelijktijdig gebruik met efavirenz *in vivo*. Het netto-effect van gelijktijdig gebruik is niet duidelijk.

Eliminatie

Efavirenz heeft een relatief lange terminale halfwaardetijd van ten minste 52 uur na enkelvoudige doses, en 40-55 uur na meervoudige doses. Ongeveer 14-34% van een radioactief gemerkte dosis efavirenz werd in de urine teruggevonden en minder dan 1% van de dosis werd ongewijzigd in urine uitgescheiden.

Leverfunctiestoornis

Bij een onderzoek met een enkelvoudige dosis was bij de enige patiënt met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh- classificatie C) de halfwaardetijd verdubbeld, waardoor een veel hogere mate van accumulatie zou kunnen optreden. Een onderzoek met meervoudige doses liet geen significant effect zien op de farmacokinetiek van efavirenz bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh- classificatie A) in vergelijking met de controlegroep. Er waren onvoldoende gegevens om te bepalen of milde of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughclassificatie B of C) invloed heeft op de farmacokinetiek van efavirenz.

Geslacht, ras, ouderen

Hoewel men uit de beperkte gegevens kan opmaken dat vrouwen en patiënten uit Azië en de eilanden van de Stille Zuidzee een hogere blootstelling aan efavirenz hebben, lijken zij efavirenz niet slechter te verdragen. Bij ouderen zijn geen farmacokinetische studies verricht.

Pediatrische patiënten

Bij 49 pediatrische patiënten die het equivalent van een 600 mg-dosis efavirenz kregen (dosis aangepast aan berekende lichaamsgrootte gebaseerd op gewicht), was de steady state C_{\max} 14,1 microM, de steady state C_{\min} was 5,6 microM, en de AUC was 216 microM.uur. De farmacokinetiek van efavirenz bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Efavirenz was niet mutageen of clastogeen bij conventionele genotoxiciteitsanalyses.

Bij ratten induceerde efavirenz foetale resorptie. Bij 3 van de 20 foetussen/neonati van met efavirenz behandelde cynomolgusapen, die doseringen kregen resulterend in plasma-efavirenzconcentraties overeenkomend met die bij mensen, werden misvormingen waargenomen. Anencefalie en unilaterale anoftalmie met secundaire vergroting van de tong werden bij één foetus waargenomen, microftalmie bij een andere foetus, en een gespleten gehemelte bij een derde foetus. Er werden geen misvormingen waargenomen bij foetussen van met efavirenz behandelde ratten en konijnen.

Biliaire hyperplasie werd waargenomen in cynomolgusapen die ≥ 1 jaar efavirenz kregen in een dosis die resulteert in gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 2 maal groter zijn dan die bij mensen die de aanbevolen dosering kregen. Na stopzetting van de toediening werd regressie van biliaire hyperplasie gezien. Biliaire fibrose is waargenomen bij ratten. Bij sommige apen die efavirenz ≥ 1 jaar kregen in doses die leidden tot plasma-AUC-waarden die 4 tot 13 maal hoger waren dan die bij mensen die de aanbevolen dosis kregen, zijn niet-aanhoudende convulsies waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

In carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd een hogere incidentie van lever- en longtumoren waargenomen bij de wijfjes maar niet bij de mannetjes. Het mechanisme van de tumorvorming en de relevantie ervan voor mensen zijn niet bekend.

Carcinogeniciteitsstudies bij mannetjesmuizen en mannetjes- en wijfjesratten waren negatief. Hoewel het carcinogene potentieel bij mensen onbekend is, maken deze gegevens aannemelijk dat het klinisch gunstige effect van efavirenz zwaarder weegt dan het potentiële carcinogene risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumlaurylsulfaat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Poloxameer 407
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose 6cP (HPMC 2910)
Lactosemonohydraat

Titaandioxide
Macrogol/PEG 3350
Triacetine 3
IJzeroxide geel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium of aluminium-aluminium blisters in een kartonnen omdoos van 30 of 90 filmomhulde tabletten.

30x1 filmomhulde tabletten in witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium of aluminium-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

90 x 1 filmomhulde tabletten in witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Meervoudige (bundel)verpakkingen met 90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30x1 filmomhulde tabletten) in witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium of aluminium-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Meervoudige (kartonnen omdoos) verpakkingen met 90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30x1 filmomhulde tabletten) in witte ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium of aluminium-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/742/001-011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2012

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/YYYY}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb,
Kroatië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN DOELREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**KARTONNEN OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN met <30><30x1><90><90 x 1>
EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMOMHULDE TABLETTEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten
Efavirenz

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hij bevat tevens lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blisterverpakking PVC/PVdC/alu)
EU/1/11/742/002 (30 – blisterverpakking PVC/PVdC/alu)
EU/1/11/742/003 (90 – blisterverpakking PVC/PVdC/alu)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blisterverpakking alu/alu)
EU/1/11/742/007 (30 – blisterverpakking alu/alu)
EU/1/11/742/008 (90 – blisterverpakking alu/alu)
EU/1/11/742/0011 (90 x 1 – blisterverpakking PVC/PVDC/alu)

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**ETIKET BUITENVERPAKKING BUNDEL VOOR MEERVOUDIGE VERPAKKINGEN met 90
(3 VERPAKKINGEN VAN 30x1 FILMOMHULDE TABLETTEN) – MET BLUE BOX**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten
Efavirenz

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De tablet bevat tevens lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Meervoudige verpakking: 90 (3 verpakkingen van 30x1) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN
BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/742/004 (meervoudige bundel verpakkingen – blisterverpakking PVC/PVdC/alu)
EU/1/11/742/009 (meervoudige bundel verpakkingen – blisterverpakking alu/alu)

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**KARTONNEN OMDOOS VOOR MEERVOUDIGE VERPAKKINGEN met 90
(3 VERPAKKINGEN VAN 30x1 FILMOMHULDE TABLETTEN) – MET BLUE BOX**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten
Efavirenz

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De tablet bevat tevens lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Meervoudige verpakking: 90 (3 verpakkingen van 30x1) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN
BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/742/005 (meervoudige kartonnen omdoos verpakking – blisterverpakking PVC/PVdC/alu)
EU/1/11/742/010 (meervoudige kartonnen omdoos verpakking – blisterverpakking alu/alu)

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

COMPONENT MEERVOUDIGE VERPAKKING met 90 (3 VERPAKKINGEN VAN 30x1 FILMOMHULDE TABLETTEN) – ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten
Efavirenz

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De tablet bevat tevens lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30x1 filmomhulde tabletten. Component meervoudige verpakking kan niet separaat worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blisterverpakking PVC/PVdC/alu)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blisterverpakking alu/alu)

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMOMHULDE TABLET: ETIKET BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten
Efavirenz

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Efavirenz Teva 600 mg filmomhulde tabletten

Efavirenz

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Efavirenz Teva en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Efavirenz Teva en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Efavirenz Teva bevat het werkzame bestanddeel efavirenz en behoort tot een klasse antiretrovirale geneesmiddelen die niet-nucleoside reverse transcriptase-remmers (NNRTIs) genoemd worden. Het is **een antiretroviraal geneesmiddel tegen infecties met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)** dat de virusconcentratie in het bloed vermindert. Het wordt gebruikt door volwassenen, jongeren en kinderen van 3 jaar of ouder.

Uw arts heeft Efavirenz Teva voorgeschreven omdat u een HIV-infectie heeft. In combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen vermindert Efavirenz Teva de virusconcentratie in het bloed. Dit zal uw immuunsysteem sterker maken en het risico op het krijgen van ziekten die verband houden met uw hiv-infectie, verlagen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel NIET gebruiken?

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Vraag uw arts of apotheker om advies.
- **U heeft een ernstige aandoening aan de lever.**
- **U gebruikt momenteel één van de volgende geneesmiddelen:**
 - **astemizol of terfenadine** (voor de behandeling van allergie)
 - **bepiridil** (voor de behandeling van hartaandoeningen)
 - **cisapride** (voor de behandeling van zuurbranden)
 - **ergot-alkaloïden** (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylegonovine) (voor de behandeling van migraine en clusterhoofdpijnen)
 - **midazolam of triazolam** (om beter te kunnen slapen)
 - **pimozide** (voor de behandeling van bepaalde psychische aandoeningen)
 - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*) (een kruidenmiddel dat gebruikt wordt tegen depressie en angst).

Als u één van deze geneesmiddelen gebruikt, vertel dat dan direct aan uw arts. Gebruik van Efavirenz Teva met deze medicijnen kan ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken of ervoor zorgen dat Efavirenz Teva niet meer goed werkt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Efavirenz Teva moet worden gecombineerd met andere geneesmiddelen die op het HIV-virus inwerken.** Als u met Efavirenz Teva begint omdat het virus zich ondanks uw huidige behandeling blijft vermenigvuldigen, moet u tegelijkertijd met een ander geneesmiddel beginnen dat u nog niet eerder heeft gebruikt. Efavirenz Teva geneest de HIV-infectie niet en u kunt nog steeds infecties of andere ziekten krijgen die verband houden met de HIV-besmetting.
- **U kunt nog steeds HIV doorgeven** als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Dit geneesmiddel geneest de HIV-infectie niet en u kunt nog steeds infecties of andere ziekten krijgen die verband houden met de HIV-besmetting.
- U mag Efavirenz Teva alleen gebruiken onder toezicht van uw arts.
- **Overleg met uw arts:**
 - **als u in het verleden een psychische aandoening heeft gehad**, waaronder depressie, of verslaafd bent geweest aan drugs of alcohol. Als u zich depressief voelt, gedachten aan zelfmoord of rare gedachten heeft, moet u dat direct aan uw arts zeggen (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).
 - **als u in het verleden last heeft gehad van convulsies (stuiptrekkingen of toevallen)** of als u behandeld wordt met geneesmiddelen daartegen (zg. anticonvulsiva) zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne. Als u zulke geneesmiddelen gebruikt, moet uw arts misschien de concentratie ervan in uw bloed meten om er zeker van te zijn dat deze bij gebruik van Efavirenz Teva niet verandert. Mogelijk krijgt u van uw arts een ander middel tegen toevallen.
 - **als u in het verleden een leveraandoening heeft gehad, waaronder actieve chronische hepatitis.** Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een grotere kans op ernstige en mogelijk levensbedreigende leverproblemen. Uw arts kan uw bloed onderzoeken om na te gaan hoe goed uw lever werkt of kan u een ander geneesmiddel geven. **Als u een ernstige leveraandoening heeft, gebruik Efavirenz Teva dan niet** (zie rubriek 2, *Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?*).
- **Als u met Efavirenz Teva begint, let dan op:**
 - **verschijnselen van duizeligheid, moeilijk slapen, slaperigheid, slecht kunnen concentreren of abnormaal dromen.** Deze bijwerkingen kunnen in de eerste 1 of 2 dagen van de behandeling beginnen en gaan meestal na de eerste 2 tot 4 weken weg.
 - **tekenen van huiduitslag.** Als er een ernstige huiduitslag verschijnt met blaarvorming of koorts, stop dan met Efavirenz Teva en licht direct uw arts in. Als u uitslag kreeg bij gebruik van een andere NNRTI, kunt u bij gebruik van Efavirenz Teva een grotere kans op uitslag hebben.
 - **tekenen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich teweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv -infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar

boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

- **problemen met uw botten.** Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Tekenen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Efavirenz Teva filmomhulde tabletten wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 3 jaar of die minder dan 40 kg wegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als u bepaalde geneesmiddelen krijgt, mag u dit middel niet gebruiken. Deze staan onder “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”, aan het begin van rubriek 2. Daar staan enkele veelgebruikte geneesmiddelen en een kruidenpreparaat (sint-janskruid) die de werking van Efavirenz Teva sterk kunnen beïnvloeden.

Gebruikt u naast Efavirenz Teva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.**

Efavirenz Teva kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen, waaronder kruidenpreparaten zoals middelen die *ginkgo biloba* bevatten. Het gevolg daarvan kan zijn dat de hoeveelheid Efavirenz Teva of andere geneesmiddelen in uw bloed anders wordt. Daardoor kunnen de geneesmiddelen minder goed werken of kunnen bijwerkingen erger worden. In sommige gevallen kan het nodig zijn dat uw arts de dosis aanpast of de concentraties in uw bloed meet. **Als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, is het belangrijk dat u dat uw arts of apotheker zegt:**

- **Andere geneesmiddelen tegen een HIV-infectie:**
 - proteaseremmers: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavir-boosted atazanavir, saquinavir of fosamprenavir/saquinavir. Uw arts kan overwegen om u een ander geneesmiddel te geven of de dosis van de proteaseremmers aan te passen.
 - maraviroc
 - een combinatiemiddel met efavirenz, emtricitabine en tenofovir, bekend als Atripla. Efavirenz Teva mag niet samen met Atripla worden ingenomen, tenzij aanbevolen door uw arts, omdat dit al efavirenz, de werkzame stof van Efavirenz Teva bevat.
- **Geneesmiddelen tegen infectie met het hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.
- **Geneesmiddelen tegen bacteriële infecties**, waaronder tuberculose en mycobacterium avium complex in samenhang met AIDS: claritromycine, rifabutine, rifampicine. Uw arts kan overwegen uw dosis te veranderen of u een ander antibioticum te geven. Daarnaast kan uw arts een hogere dosis Efavirenz Teva voorschrijven.
- **Geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (antimycotica):**
 - voriconazol. Efavirenz Teva kan de hoeveelheid voriconazol in uw bloed verminderen en voriconazol kan de hoeveelheid Efavirenz Teva in uw bloed vermeerderen. Als u deze twee middelen samen gebruikt, moet de dosis voriconazol worden verhoogd en de dosis efavirenz worden verlaagd. Overleg eerst met uw arts.
 - itraconazol. Efavirenz Teva kan de hoeveelheid itraconazol in uw bloed verminderen.
 - posaconazol. Efavirenz Teva kan de hoeveelheid posaconazol in uw bloed verminderen.
- **Geneesmiddelen tegen malaria:**
artemether/lumefantrine: Efavirenz Teva kan de hoeveelheid artemether/lumefantrine in uw bloed verminderen.

- atovaquon/proguanil: Efavirenz Teva kan de hoeveelheid atovaquon/proguanil in uw bloed verminderen.
- **Geneesmiddelen tegen toevallen/stuiprekkings (anticonvulsiva):** carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital. Efavirenz Teva kan de hoeveelheid anticonvulsiva in uw bloed verminderen of vermeerderen. Carbamazepine kan de werking van Efavirenz Teva verminderen. Het kan zijn dat uw arts u een ander anticonvulsivum moet geven.
- **Geneesmiddelen om bloedvetten te verlagen (ook statines genoemd):** atorvastatine, pravastatine, simvastatine. Efavirenz Teva kan de hoeveelheid statines in uw bloed verminderen. Uw arts zal uw cholesterolniveaus controleren en indien nodig overwegen de dosis van uw statine te veranderen.
- **Methadon** (een geneesmiddel tegen opiaatverslaving); uw arts moet mogelijk de dosis methadon aanpassen.
- **Sertraline** (een geneesmiddel tegen depressie); uw arts moet mogelijk de dosis sertraline aanpassen.
- **Bupropion** (een geneesmiddel tegen depressie of om u te helpen te stoppen met roken); uw arts moet mogelijk de dosis bupropion aanpassen.
- **Diltiazem of soortgelijke geneesmiddelen (calciumantagonisten genoemd; dit zijn geneesmiddelen die met name gebruikt worden voor hoge bloeddruk of hartproblemen):** als u met Efavirenz Teva begint, kan het nodig zijn dat uw arts de dosis van de calciumantagonist aanpast.
- **Geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken zoals ciclosporine, sirolimus of tacrolimus** (gebruikt om te voorkomen dat donororganen worden afgestoten): als u met Efavirenz Teva begint of stopt, zal uw arts de concentraties van het immuunonderdrukkende middel zorgvuldig controleren en mogelijk de dosis aanpassen.
- **Hormonale voorbehoedsmiddelen, zoals de pil, een geïnjecteerd voorbehoedsmiddel (bijv. Depo-Provera) of een geïmplanteerd voorbehoedsmiddel (bijv. Implanon):** u moet ook een betrouwbare methode van barrièreanticonceptie gebruiken (zie Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid). Door Efavirenz Teva kunnen hormonale voorbehoedsmiddelen soms minder goed werken. Er zijn vrouwen met een geïmplanteerd voorbehoedsmiddel die Efavirenz Teva gebruikten die zwanger zijn geworden, maar het is niet bewezen dat Efavirenz Teva de reden was dat het voorbehoedsmiddel niet werkte.
- **Warfarine of acenocoumarol** (middelen die stolling van het bloed tegengaan); uw arts moet mogelijk de dosis warfarine aanpassen.
- **Middelen die *ginkgo biloba*** (een kruidenpreparaat) bevatten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Inname van Efavirenz Teva op de lege maag kan de bijwerkingen verminderen. Het drinken van grapefruitsap moet worden vermeden bij gebruik van Efavirenz Teva.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Tijdens behandeling met Efavirenz Teva en tot 12 weken daarna mogen vrouwen niet zwanger worden. Uw arts kan aanbevelen dat u een zwangerschapstest doet om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent voordat u aan behandeling met Efavirenz Teva begint.

Als u zwanger kunt worden terwijl u Efavirenz Teva gebruikt, moet u een betrouwbare vorm van zg. barrière-anticonceptie (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken samen met andere vormen van anticonceptie, zoals de pil of andere hormonale anticonceptiva (bijvoorbeeld implantaten of injectie). Efavirenz kan tot enige tijd na stopzetting van de behandeling in uw bloed blijven. Daarom moet u tot 12 weken na het gebruik van Efavirenz Teva de bovengenoemde anticonceptie blijven toepassen.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. Als u zwanger bent, mag u Efavirenz Teva alleen gebruiken als u en uw arts overtuigd zijn van de noodzaak.

Er zijn ernstige aangeboren afwijkingen waargenomen bij foetussen van dieren en bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap met efavirenz of een combinatiemiddel met efavirenz en emtricitabine en tenofovir, zijn behandeld. Als u tijdens de zwangerschap Efavirenz Teva of het combinatiemiddel met

efavirenz, emtricitabine en tenofovir heeft gebruikt, kan uw arts vragen dat er geregeld bloedonderzoek en andere diagnostische testen gedaan worden om de ontwikkeling van uw kind te controleren.

Als u Efavirenz Teva gebruikt, **mag u uw baby geen borstvoeding geven.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Efavirenz Teva bevat efavirenz en kan duizeligheid, moeilijk concentreren en slaperigheid veroorzaken. Als u daar last van heeft, bestuur dan geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap.

Efavirenz Teva bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat per dagelijkse dosis van 600 mg 9,98 mg lactose (als monohydraat). Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u instructies voor het juiste gebruik geven.

- De dosis voor volwassenen is 600 mg eenmaal daags.
- Het is mogelijk dat de dosis Efavirenz Teva verhoogd of verlaagd moet worden als u ook bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt (zie Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?).
- Efavirenz Teva moet via de mond worden ingenomen. Aanbevolen wordt Efavirenz Teva op de lege maag in te nemen, bij voorkeur voor het slapen gaan. Het kan zijn dat bepaalde bijwerkingen (zoals duizeligheid of slaperigheid) dan minder hinderlijk zijn. Met een lege maag wordt over het algemeen bedoeld 1 uur vóór of 2 uur ná de maaltijd.
- De dosis voor volwassenen is 600 mg eenmaal daags.
- U kunt de tablet het beste heel doorslikken met wat water.
- Het is mogelijk dat de dosis Efavirenz Teva verhoogd of verlaagd moet worden als u ook bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt (zie Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?).
- Efavirenz Teva moet elke dag worden ingenomen.
- Efavirenz Teva mag nooit alleen worden gebruikt voor de behandeling van HIV. Efavirenz Teva moet altijd worden gecombineerd met andere anti-HIV-geneesmiddelen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Efavirenz filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen die minder dan 40 kg wegen.
- De dosis voor kinderen vanaf 40 kg is 600 mg eenmaal daags.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Efavirenz Teva heeft ingenomen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of de dichtstbijzijnde eerste hulp. Houd het doosje met geneesmiddel bij u zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Probeer geen dosis te vergeten. **Als u een dosis bent vergeten**, neem de volgende dosis dan zo snel mogelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u hulp wenst bij het vaststellen van de beste tijden om uw geneesmiddel in te nemen, overleg dan met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u bijna door uw voorraad Efavirenz Teva heen bent, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden het virus te behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij de behandeling van een HIV-infectie is het niet altijd mogelijk om te zien of bepaalde ongewenste effecten door Efavirenz Teva worden veroorzaakt of door andere geneesmiddelen die u op dat moment gebruikt, of door de HIV-ziekte zelf.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

De meest opvallende bijwerkingen die voor efavirenz zijn gemeld in combinatie met andere HIV-geneesmiddelen zijn huiduitslag en verschijnselen die betrekking hebben op het zenuwstelsel.

Raadpleeg uw arts bij huiduitslag omdat sommige vormen ernstig kunnen zijn; meestal echter verdwijnt de huiduitslag zonder de behandeling met Efavirenz Teva aan te passen. Huiduitslag kwam tijdens behandeling met efavirenz meer voor bij kinderen dan bij volwassenen.

De neurologische symptomen treden over het algemeen aan het begin van de behandeling op, maar nemen meestal binnen een paar weken af. In één studie traden de neurologische symptomen vaak op gedurende de eerste 1 tot 3 uur na het innemen van een dosis. Eventueel zal uw arts voorstellen dat u Efavirenz Teva voor het slapen gaan en op een lege maag inneemt. Sommige patiënten krijgen ernstige symptomen die de stemming of het vermogen om helder te denken kunnen beïnvloeden. Sommige patiënten hebben zelfmoord gepleegd. Deze problemen worden over het algemeen vaker gezien bij mensen bij wie sprake is geweest van een psychische stoornis. Waarschuw altijd direct uw arts als u tijdens de behandeling met Efavirenz Teva deze symptomen of andere bijwerkingen opmerkt.

Als u één van de volgende bijwerkingen krijgt, vertel dat dan aan uw arts:

Zeer vaak (komt bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voor)

- huiduitslag

Vaak (komt bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers voor)

- abnormaal dromen, verminderde concentratie, duizeligheid, hoofdpijn, moeilijk slapen, slaperigheid, coördinatie- of evenwichtsproblemen
- maagpijn, diarree, misselijkheid, braken
- jeuk
- vermoeidheid
- gevoelens van angst of neerslachtigheid

Testen kunnen laten zien:

- meer leverenzymen in het bloed
- meer triglyceriden (vetzuren) in het bloed

Soms (komt bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers voor)

- zenuwachtigheid, vergeetachtigheid, verwarring, toevallen, abnormale gedachten
- wazig zien

- gevoel van draaien of scheefhangen (vertigo)
- pijn in de buik (maag) door een ontsteking van de pancreas
- allergische reactie (overgevoeligheid) die ernstige huidreacties (erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom) kan veroorzaken
- gele huid of ogen, jeuk, pijn in de buik (maag) door een ontsteking van de lever
- borstvergroting bij mannen
- boos gedrag, ander humeur, dingen zien of horen die er niet echt zijn (hallucinaties), manie (gemoedstoestand die wordt gekenmerkt door periodes van overactiviteit, euforie of prikkelbaarheid), paranoia, gedachten aan zelfmoord
- fluitend, rinkelend of ander aanhoudend geluid in de oren
- tremor (beven)
- plotselinge roodheid van het gezicht

Testen kunnen laten zien:

- meer cholesterol in het bloed

Zelden (komt bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers voor)

- jeukende uitslag als reactie op zonlicht
- leverfalen is voorgekomen bij gebruik van efavirenz, in sommige gevallen met levertransplantatie of overlijden als gevolg. Dit was meestal het geval bij patiënten die al een leveraandoening hadden, maar er zijn ook enkele gevallen geweest van patiënten zonder een al bestaande leveraandoening.
- onverklaarbare gevoelens van droefheid zonder hallucinaties, maar het kan moeilijk zijn om helder en verstandig te denken
- zelfdoding.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blister en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is efavirenz. Elke Efavirenz Teva filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumlaurylsulfaat, natriumzetmeelglycolaat (type A), poloxameer 407 en magnesiumstearaat in de kern. De filmomhulling bevat hypromellose, lactosemonohydraat, titaandioxide, macrogol/PEG 3350, triacetine en ijzeroxide geel.

Hoe ziet Efavirenz Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Filmomhulde tablet: gele, capsulevormige, filmomhulde tablet met de opdruk “Teva” op één zijde en “7541” op de andere
- Efavirenz Teva is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten à 30, 90 filmomhulde tabletten of 30x1 / 90x1 filmomhulde tabletten (in geperforeerde eenheidsblisterverpakking) of in een meervoudige verpakking van 90 tabletten (3 x 30x1 filmomhulde tabletten). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederland

Fabrikant

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Kroatië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tel/Tél: +32 3 820 73 73
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
Danmark Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4498 5511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
Eesti Teva Eesti esindus UAB “Sicor Biotech” Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 0070
España Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
France	Portugal

Teva Santé Telephone: + (33) 1 55 91 7800	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +351 214 767 550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Telephone: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: +44(0) 1977 628 500

Deze bijsluiter is voor het laatst gewijzigd in.

Andere informatiebronnen:

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).