

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 9,98 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Gul, kapselformad, filmdragerad tablett märkt "Teva" på ena sidan och "7541" på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Efavirenz är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 år och äldre.

Efavirenz är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm<sup>3</sup> eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande efavirenz.

För en sammanfattning av klinisk och farmakodynamisk information, se avsnitt 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

Efavirenz måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

För att förbättra toleransen av centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).

#### *Vuxna och ungdomar över 40 kg*

Rekommenderad dos av efavirenz i kombination med en nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 600 mg peroralt en gång dagligen.

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

### *Dosanpassning*

Om efavirenz ges tillsammans med vorikonazol, måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg var 12:e timme och dosen för efavirenz måste minskas med 50 %, dvs. till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz (se avsnitt 4.5).

Om efavirenz ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, bör en dosökning för efavirenz till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1 % av en efavirendos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med lindrig leversjukdom kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av efavirenz. Patienter ska övervakas noggrant med avseende på dosberoende biverkningar, speciellt avseende centralnervösa symtom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Administreringssätt

Det rekommenderas att efavirenz tas på fastande mage. De förhöjda efavirenzkoncentrationer som setts efter administrering av efavirenz tillsammans med föda kan leda till en ökning av biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Samtidig administration med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimoqid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) eftersom konkurrens om CYP3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av efavirenz (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av HIV eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Resistent virusisolat utvecklas snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till risken för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

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

Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

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

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

### Utslag

Lindriga till måttliga hudutslag har rapporterats i kliniska studier med efavirenz. Dessa försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra toleransen och påskynda resolution av hudutslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1 % av de patienter som behandlats med efavirenz. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1 %. Efavirenzbehandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinne-engagemang eller feber. Om efavirenzbehandlingen avslutas ska avbrytande av behandlingen med andra antiretrovirala medel också övervägas för att förhindra utveckling av resistent virus (se avsnitt 4.8). Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI.

### Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådaskontaktas sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

### Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömmaktivitet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Patienterna bör informeras att om de uppträder, förbättras dessa vanliga symtom sannolikt vid fortsatt behandling och förebådar inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

### Epileptiska anfall

Konvulsioner har observerats hos vuxna och pediatrika patienter som får efavirenz, vanligtvis i samband med att epileptiska anfall funnits med i anamnesen. Hos patienter som samtidigt får antikonvulsiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras i levern, såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital, kan plasmanivåerna behöva följas regelbundet. I en interaktionsstudie, minskade karbamazepinkoncentrationerna i plasma när karbamazepin gavs tillsammans med efavirenz (se avsnitt 4.5). Försiktighet måste iaktas hos alla patienter med epileptiska anfall i anamnesen.

## Leverpåverkan

Ett fåtal rapporter om leversvikt, efter godkännande av läkemedlet, inträffade hos patienter utan tidigare leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer (se avsnitt 4.8). Uppföljning av leverenzymvärden bör övervägas hos patienter utan någon tidigare leverdysfunktion eller andra riskfaktorer.

## Effekt av föda

Administrering av Efavirenz Teva tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad frekvens av biverkningar (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att Efavirenz Teva intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

## Immunreaktiveringssyndrom

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

## Vikt och metabola parametrar

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

## Osteonekros

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

## Särskilda patientgrupper

### *Leversjukdom*

Efavirenz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eftersom det finns otillräckligt med data för att utvärdera om dosjustering är nödvändig. På grund av omfattande cytokrom P450-medierad metabolism av efavirenz och begränsad klinisk erfarenhet av patienter med kronisk leversjukdom måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Laboratorietester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

Säkerheten och effekten av efavirenz har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral

kombinationsterapi löper ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom eller om bestående förhöjda serumtransaminasvärden på mer än 5 gånger normalvärdets övre gräns föreligger, krävs att fördelarna med fortsatt efavirenzbehandling vägs mot de potentiella riskerna för signifikant levertoxicitet. Hos sådana patienter ska man överväga om behandlingen ska tillfälligt eller helt avbrytas (se avsnitt 4.8).

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1% av en efavirenzdos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.2). Erfarenhet av patienter med svår njursvikt saknas, varför noggrann övervakning med avseende på säkerheten rekommenderas i denna population.

#### *Äldre patienter*

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

#### *Pediatrik population*

Utslag rapporterades hos 26 av 57 barn (46 %) som behandlats med efavirenz under en 48-veckors period och var allvarliga hos tre patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

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

#### Laktos

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som är substrat till dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz är också en hämmare av CYP3A4 *in vitro*. Teoretiskt kan därför efavirenz initialt öka exponeringen för CYP3A4-substrat och försiktighet är befogat med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (se avsnitt 4.3). Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, dock har även hämning observerats *in vitro* och nettoeffekten när det ges i kombination med substrat till dessa enzymer är inte klarlagt (se avsnitt 5.2).

Exponeringen av efavirenz kan ökas när det ges tillsammans med läkemedel (t ex ritonavir) eller föda (t ex grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktiviteten. Substanser eller växtbaserade preparat (t ex extrakt av *Ginkgo biloba* och johannesört) som inducerar dessa enzymer kan även ge minskade plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av johannesört är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

## Kontraindicerad samtidig behandling

Efavirenz ska inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) då hämning av metabolismen av dessa kan leda till allvarliga livshotande händelser (se avsnitt 4.3).

### Johannesört (*Hypericum perforatum*)

Samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan sjunka vid samtidig användning av johannesört beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder johannesört, avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavireznivåer. Efavireznivåerna kan öka när användningen av johannesört upphör och dosen efavirenz kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan kvarstå i minst två veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

## Andra interaktioner

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

**Tabell 1: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel hos vuxna**

Läkemedel, i terapigruppordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA MEDEL</b>		
<b>Virushämmande medel mot HIV</b>		
<b>Proteashämmare</b>		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 - ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C <sub>min</sub> för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen*/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderade	Darunavir: AUC : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induktion) efavirenz:	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimalt C <sub>min</sub> för darunavir. Om efavirenz ska tas i kombination med

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
doser, liknande förändringar förväntas vid rekommenderade doser	AUC : ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-hämning)	darunavir/ritonavir, bör regimen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se även raden om ritonavir nedan.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg två gånger dagligen/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz  Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.  Interaktion är inte studerad.  Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan.  Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
Indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/ 200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 - ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4induktion).  Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs.  Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 - ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6 - ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 - ↓ 59) <sup>b</sup>  efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriskt medelvärdet för C <sub>min</sub> för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos HIV-1-infekterade patienter (n=6) var i	Se även raden om ritonavir nedan.



Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	
<p>Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz</p> <p>lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)</p>	<p>Betydande minskning av lopinavirexponering.</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40 %</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz</p>	<p>Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33% (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)</p>	<p>nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 - ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.</p>
<p>Ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)</p>	<p>ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18 % (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C<sub>max</sub>: ↑ 24 % (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C<sub>max</sub>: ↔ Morgon-C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 9 - ↑ 86)<sup>b</sup> Kvälls-C<sub>min</sub>: ↑ 24 % (↑ 3 - ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 - ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 - ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 - ↑ 46) b (hämmning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.</p>	<p>När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.</p>

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
<b>CCR5-antagonister</b>		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 till ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
<b>Integrashämmare</b>		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir
<b>NRTI och NNRTI</b>		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
<b>Virushämmande medel mot hepatit C</b>		
boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	boceprevir AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A4-induktion – effekt på boceprevir)	Dalvärdeskoncentrationen i plasma för boceprevir minskade när det administrerades tillsammans med efavirenz. Det kliniska resultatet för denna observerade minskning av dalvärdeskoncentrationen för boceprevir har inte utvärderats

Läkemedel, i terapigrupperordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	*0-8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤20% minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten	direkt.
telaprevir/efavirenz (1,125 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	telaprevir (jämfört med 750 mg var 8:e timme): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 till ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 till ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 till ↓ 34%) efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 till ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 till ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 till ↓ 19) (CYP3A4-induktion av efavirenz)	Om efavirenz ges tillsammans med telaprevir, bör telaprevir 1,125 mg var 8:e timme användas.
simeprevir/efavirenz (150 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 till ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 till ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 till ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten (CYP3A4-enzyminduktion)	Samtidig användning av simeprevir och efavirenz resulterade i väsentligt sänkta plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A4-induktion av efavirenz. Detta kan leda till utebliven behandlingseffekt för simeprevir. Samtidig användning av simeprevir och efavirenz rekommenderas inte.
<b>Antimikrobiella medel</b>		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 - ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 35)  klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 - ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 - ↑ 69)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.

Läkemedel, i terapigruppordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	klaritromycin.	
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
<b>Antimykobakteriella medel</b>		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 - ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 - ↓ 56)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubbla dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör övervägas när en dosjustering görs (se avsnitt 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 - ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 - ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin hos patienter som väger 50 kg eller mer, kan en ökning av efavirenzdos till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.
<b>Antimykotiska medel</b>		
ittrakonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/ 600 mg en gång dagligen)	ittrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 - ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 - ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta ittrakonazolkoncentrationer: CYP3A4-induktion)  hydroxiittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 - ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 - ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 - ↓ 60)  efavirenz: Ingen kliniskt signifikant	Eftersom inget råd om dos för ittrakonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.

Läkemedel, i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	farmakokinetisk förändring.	
posakonazol/efavirenz (--/400 mg en gång dagligen)	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/400 mg en gång dagligen)  vorikonazole/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 %  efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % vorikonazole: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 - ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 - ↑ 53) *  efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 - ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
<b>Malariamedel</b>		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser med vardera 4 tabletter i 3 dagar/600 mg en gång dagligen)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ efavirenz AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i en minskad antimalariaeffekt bör försiktighet iaktas när efavirenz ges tillsammans med aretmeter/lumefantrin-tabletter.
atovakvon och proguanil hydroklorid/efavirenz (250/100 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61) proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65)	Samtidig användning av atovakvon/proguanil med efavirenz bör om möjligt undvikas.

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	C <sub>max</sub> : ↔	
<b>SYRAREducerande medel</b>		
magnesiumhydroxid-simetikonantacida/efavirenz (30 ml engångsdos/400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesiumhydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
<b>ÅNGESTDämpande medel</b>		
lorazepam/efavirenz (2 engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 - ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>ANTIkoagulantia</b>		
warfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins eller acenokumarols plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin eller acenokumarol.
<b>ANTIkonvulsiva medel</b>		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 - ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 - ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 - ↓ 44)  efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 - ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 - ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepinkoncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenzkoncentrationer: CYP3A4-och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub> för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativ antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym när de ges samtidigt med	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym bör plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.

Läkemedel, i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	efavirenz.	
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin uteslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>ANTIDEPRESSIVA MEDEL</b>		
<b>Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)</b>		
sertralin/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 - ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 - ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 - ↓ 58)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 - ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralin bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>Noradrenalin och dopaminåterupptagshämmare</b>		
bupropion/efavirenz [150 mg engångsdos (fördröjd frisättning)/600 mg en gång dagligen]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Dosökningar av bupropion bör anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen för bupropion bör inte överskridas. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
<b>ANTIHIISTAMINER</b>		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 - ↓ 30)	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terapigruppssordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.  efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	
<b>KARDIOVASKULÄRA MEDEL</b>		
<b>Kalciumantagonister</b>		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 - ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 - ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 - ↓ 75)  desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 - ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 - ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 - ↓ 75)  N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 - ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 - ↓ 52)  efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 - ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 - ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).
<b>LIPIDSÄNKANDE MEDEL</b>		
<b>HMG CoA-reduktashämmare</b>		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 - ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 - ↓ 26)  2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 - ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 - ↓ 23)  4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 - ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 - ↓ 51)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.



Läkemedel, i terapigruppordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 - ↓ 26)	
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 - ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 - ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 - ↓ 79)  simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 - ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 - ↓ 58)  Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 - ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C <sub>max</sub> -värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
<b>HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
Orala: etinylestradiol+norgestimat/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 till ↓ 25)  norgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 till ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 till ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 till ↓ 85)  levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 till ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 till ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism)	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läkemedel, i terapigruppssordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	
Injektion: depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Immunosuppressiva medel som metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva medel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
<b>OPIOIDER</b>		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en gång dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 - ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion)	Patienter bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos ökas om det krävs för att lindra abstinenssymtom.

Läkemedel, i terapigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervall om det finns <sup>a</sup> (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
	I en studie med HIV-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22 % för att lindra abstinenssymtomen.	
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 %  norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 %  efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Trots minskningen i buprenorfinexponering, uppvisade ingen patient utsättningssymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

<sup>a</sup> 90 % konfidensintervall om inget annat anges.

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall.

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Kvinnor i fertil ålder

Se nedan och avsnitt 5.3. Efavirenz ska inte användas under graviditet, såvida inte patientens kliniska tillstånd kräver sådan behandling. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in.

##### Antikonceptionsmedel för män och kvinnor

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt 4.5). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz.

##### Graviditet

Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrördefekt, inklusive meningomyelocele, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrördefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisproxilfumarat. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den gemensamma nämnaren är inte

känd. Eftersom neuralrörsdefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter, avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret (APR, Antiretroviral Pregnancy Registry). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz som i hiv-negativ kontrollgrupp. Incidensen av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5 – 1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster till efavirenz-behandlade apor (se avsnitt 5.3).

### Amning

Efavirenz har visat sig utsöndras i human modersmjölk. Det finns inte tillräcklig information gällande effekterna av efavirenz hos nyfödda/spädbarn. Risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning bör avbrytas under behandling med efavirenz. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ska amma sina spädbarn för att undvika överföring av HIV.

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5 % av patienterna hudutslag (11,6 %), yrsel (8,5 %), illamående (8,0 %), huvudvärk (5,7 %) och trötthet (5,5 %). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom. Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av efavirenz tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

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

## Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil.

Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ) eller mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

<i>Immunsystemet</i>	
mindre vanliga	Hypersensitivitet
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	hypertriglyceridemi*
mindre vanliga	hyperkolesterolemi*
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, psykos <sup>†</sup> , suicidförsök, suicidtankar*
sällsynta	vanföreställning <sup>‡</sup> , neuros <sup>‡</sup> , fullbordat självmord <sup>‡</sup> *
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
vanliga	cerebellära koordinations- och balansrubbingar <sup>†</sup> , störd uppmärksamhet (3,6%), yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande*, tremor <sup>†</sup>
<i>Ögon</i>	
mindre vanliga	Dimsyn
<i>Öron och balansorgan</i>	
mindre vanliga	tinnitus <sup>†</sup> , vertigo
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	blodvallning <sup>†</sup>
<i>Magtarmkanalen</i>	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	Pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)* förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)*
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	leversvikt <sup>‡</sup> *
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	Klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	fotoallergisk dermatit <sup>†</sup>
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mindre vanliga	Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	
vanliga	Trötthet

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

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Information rörande övervakning efter godkännande

† Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet, frekvenserna bestämdes utifrån data från 16 kliniska studier (n=3969).

‡ Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet men rapporterades inte som läkemedelsrelaterade händelser för efavirenzbehandlade patienter i 16 kliniska studier. Frekvenskategorin "sällsynta" definierades enligt " Riktlinje gällande produktresumé (SmPC) (daterad september 2009)" baserat på ett övre uppskattat gränsvärde av det 95 %-iga konfidensintervallet för 0 händelser givet antalet personer som behandlats med efavirenz i dessa kliniska studier (n=3969).

### Utslag

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

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

Erfarenheten av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med andra antiretrovirala medel i NNRTI-klassen är begränsad. Rapporterade fall av återkommande utslag efter byte från nevirapin- till efavirenzbehandling, primärt baserat på retrospektiv kohortdata från publicerad litteratur, varierar mellan 13 % och 18 %, vilket är jämförbart med antalet som observerats hos patienter behandlade med efavirenz i kliniska studier (se avsnitt 4.4).

### Psykiska symtom

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

	Efavirenzregim (n=1008)	Kontrollregim (n=635)
- djup depression	1,6 %	0,6 %
- självmordstankar	0,6 %	0,3 %
- självmordsförsök utan dödlig utgång	0,4 %	0 %
- aggressivt beteende	0,4 %	0,3 %
- paranoidea reaktioner	0,4 %	0,3 %
- maniska reaktioner	0,1 %	0%

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

### Centralnervösa symtom

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

Centralnervösa symtom börjar vanligen under behandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2 - 4 veckorna. I en studie på icke-infekterade frivilliga var mediantid till debut av ett representativt centralnervöst symtom efter dosering 1 timme och median för duration var 3 timmar. Centralnervösa symtom kan inträffa oftare när efavirenz tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom och rekommenderas under behandlingens första veckor och till patienter med kvarstående symtom (se avsnitt 4.2). Minskning av dosen eller uppdelning av den dagliga dosen har inte visat sig ge någon fördel.

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

#### *Leversvikt*

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

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

#### *Osteonekros*

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

#### *Avvikande laboratorievärden*

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

*Amylas:* I kliniska studier visade en subgrupp på 1008 patienter en asymtomatisk förhöjning av serumamylasnivå som var 1,5 gånger större än den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 10 % av patienter behandlade med efavirenz och hos 6 % av patienter behandlade med kontrollbehandling. Den kliniska betydelsen av asymtomatisk förhöjning av serumamylas är inte känd.

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (59 av 182 (32 %) som behandlades med efavirenz) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 6 av 182 (3,3 %) av

barnen). Profylax med lämpligt antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas.

### Andra särskilda patientgrupper

#### *Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter*

Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikropppositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13 % av efavirenzbehandlade patienter och hos 7 % av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20 % av patienterna i efavirenz-grupperna och 7 % av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3 % av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2 % av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).**

## **4.9 Överdoser**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande. Icke nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas. ATC kod: J05AG03

#### Verkningsmekanism

Efavirenz är en NNRTI av HIV-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av HIV-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant HIV-2 RT eller cellulära DNApolymeraser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Antiviral aktivitet

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



## Resistens

Effekten av efavirenz i cellkulturer mot virala varianter med aminosyrasubstitutioner vid position 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyrasubstitutioner i proteas var jämförbar med de som sågs på vild-typstammar. De enstaka substitutioner som ledde till mest uttalad resistens mot efavirenz i cellkultur motsvarar en leucin-till-isoleucin-ändring vid position 100 (L100I, 17- till 22-faldig resistens) och en lysin-till-asparagin vid position 103 (K103N, 18- till 33-faldig resistens). Mer än 100-faldig nedsättning av känslighet observerades hos HIV-varianter som uttryckte K103N förutom andra aminosyrasubstitutioner i RT.

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

### *Korsresistens*

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

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

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

### Kliniska effekter

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm<sup>3</sup>, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

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

*Studie 006*, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärde för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm<sup>3</sup> och medelvärdet för HIV-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats

i minst 48 veckor visas i tabell 2. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven HIV-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade HIV-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

**Tabell 2. Effektdata för studie 006**

Behandlingsregimer <sup>d</sup>	n	Responsfrekvens (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA i plasma		Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från <i>baseline</i> celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> ) 48 veckor
		< 400 kopior/ml (95 % C.I. <sup>b</sup> )	<50 kopior/ml (95 % C.I. <sup>b</sup> )	
		48 veckor	48 veckor	
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,3)

<sup>a</sup> NC = F, avbruten behandling = terapivikt

<sup>b</sup> C.I., konfidensintervall

<sup>c</sup> S.E.M., medelvärdeets standardavvikelse

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV; indinavir

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

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

**Tabell 3. Effektdata för studierna ACTG 364 och 020**

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

<sup>a</sup> NC = F, avbruten behandling = terapivikt

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> C.I., konfidensintervall för andel patienter med svar

<sup>d</sup> S.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

---, ej utfört

### *Pediatrik population*

Studie AI266922 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för efavirenz i kombination med didanosin och emtricitabin hos antiretroviralnaiva och antiretroviralerfarna pediatrika patienter. Trettiosju patienter i åldern 3 månader till 6 år (i genomsnitt 0,7 år) behandlades med efavirenz. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1-RNA 5,88 log<sub>10</sub> kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler var 1 144 celler/mm<sup>3</sup> och medelvärdet för andelen CD4+ 25 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 132 veckor; 27 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 57 % (21/37) respektive 46 % (17/37). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckor var 215 celler/mm<sup>3</sup> och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 6 %.

Studien PACTG 1021 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för efavirenz i kombination med didanosin och emtricitabin hos pediatrika patienter som var antiretroviralnaiva. Fyrtiotre patienter i åldern 3 månader till 21 år (i genomsnitt 9,6 år) doserades med efavirenz. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1-RNA 4,8 log<sub>10</sub> kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 367 celler/mm<sup>3</sup> och medelvärdet för andelen CD4+ 18 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 181 veckor; 16 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 77 % (33/43) respektive 70 % (30/43). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+-celler vid 48 veckors behandling var 238 celler/mm<sup>3</sup> och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 13 %.

Studien PACTG 382 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för efavirenz i kombination med nelfinavir och en NRTI hos antiretroviralnaiva och NRTI-erfarna pediatrika patienter. Etthundratvå patienter i åldern 3 månader till 16 år (i genomsnitt 5,7 år) behandlades med efavirenz. Åttiosju procent av patienterna hade fått tidigare antiretroviral behandling. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1-RNA 4,57 log<sub>10</sub> kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 755 celler/mm<sup>3</sup> och medelvärdet för andelen CD4+ 30 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 118 veckor; 25 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 57 % (58/102) respektive 43 % (44/102). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckors behandling var 128 celler/mm<sup>3</sup> och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 5 %.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

Hos HIV-infekterade patienter var genomsnittlig C<sub>max</sub>, genomsnittlig C<sub>min</sub> och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C<sub>max</sub> 12,9 ± 3.7 µM (29 %) [genomsnitt ± S.D. (% C.V.)], steady-state C<sub>min</sub> 5,6 ± 3.2 µM (57 %) och AUC 184 ± 73 µM·timme (40 %).

## Påverkan av föda

Hos oinfekterade frivilliga ökade AUC och  $C_{max}$  efter en engångsdos om 600 mg efavirenz filmdragerade tabletter med 28 % (90% konfidensintervall: 22 - 33%) respektive 79 % (90% konfidensintervall: 58 - 102%) då den gavs med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta (se avsnitt 4.4).

## Distribution

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

## Biotransformation

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

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

Efavirenz har visat sig inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism vilket kan vara kliniskt relevant för vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42 % lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos (se nedan).

Efavirenz har även visat sig inducera UGT1A1. Exponering av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskar i närvaro av efavirenz (se avsnitt 4.5, tabell 1).

Även om *in vitro* data tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, finns motsägande rapporter med både ökad och minskad exponering av substrat till dessa enzymer när de ges tillsammans med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten när det ges i kombination är inte klarlagd.

## Eliminering

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

## Nedsatt leverfunktion

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

## Kön, ras, äldre

Trots att begränsade data tyder på att kvinnor liksom patienter från Asien och Stillahavs-området kan exponeras i högre grad för efavirenz, verkar toleransen inte vara lägre för efavirenz. Farmakokinetiska studier har inte gjorts på äldre.

## Pediatrisk population

Hos 49 pediatrika patienter som erhållit motsvarande en dos om 600 mg av efavirenz (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt), var steady-state  $C_{max}$  14,1  $\mu\text{M}$ , steady-state  $C_{min}$  5,6  $\mu\text{M}$  och AUC 216  $\mu\text{M}\cdot\text{timme}$ . Farmakokinetiken för efavirenz hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

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

Biliär hyperplasi observerades hos cynomolgusapor som gavs efavirenz i  $\geq 1$  år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människor som givits den rekommenderade dosen. Den biliära hyperplasin tillbakabildades när medicineringen upphörde. Biliär fibros har observerats hos råttor. Kortvariga krampanfall observerades hos några apor som fick efavirenz i  $\geq 1$  år, vid doser som gav AUC-värden i plasma 4-13-faldigt högre än de hos människa som givits den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

Karcinogenicitetsstudier hos hanmöss, han- och honråttor var negativa. Då den karcinogena potentialen hos människa är okänd, antyder dessa data att den kliniska nyttan av efavirenz uppväger den potentiella karcinogena risken för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Hydroxipropylcellulosa  
Natriumlaurilsulfat  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Poloxamer 407  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos 6cP (HPMC 2910)  
Laktosmonohydrat  
Titandioxid

Makrogol PEG 3350  
Triacetin 3  
Gul järnoxid

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit, ogenomskinlig PVC/PVdC-aluminium eller aluminium-aluminium blister i en kartong innehållande 30 eller 90 filmdragerade tablett.

30 x 1 filmdragerad tablett i vit, ogenomskinlig PVC/PVdC-aluminium eller aluminium-aluminium perforerad endos blister.

90 x 1 filmdragerad tablett i vit, ogenomskinlig PVC/PVdC-aluminium perforerad endos blister.

Multiförpackning (bunt) innehållande 90 filmdragerade tablett (3 förpackningar om 30 x 1 filmdragerad tablett) i vit, ogenomskinlig PVC/PVdC- aluminium eller aluminium-aluminium perforerad endos blister.

Multiförpackning (kartong) innehållande 90 filmdragerade tablett (3 förpackningar om 30 x 1 filmdragerad tablett) i vit, ogenomskinlig PVC/PVdC-aluminium eller aluminium-aluminium perforerad endos blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/742/001-011

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 9 januari 2012

Datum för den senaste förnyelsen:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

Ej relevant

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNINGAR INNEHÅLLANDE <30><30x1><90><90x1>  
EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMDRAGERADE TABLETTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Den innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
30 x 1 filmdragerade tabletter  
90 x 1 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/002 (30 – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/003 (90 – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister alu/alu)  
EU/1/11/742/007 (30 – blister alu/alu)  
EU/1/11/742/008 (90 – blister alu/alu)  
EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE BUNTETIKETT FÖR MULTIFÖRPACKNINGAR OM 90 (3 FÖRPACKNINGAR OM 30x1 FILMDRAGERAD TABLETT) - MED "BLUE BOX "**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Tabletten innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning; 90 (3 förpackningar om 30 x 1) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/742/004 (multiförpackning, buntad – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (multiförpackning, buntad – blister alu/alu)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNINGAR OM 90 (3 FÖRPACKNINGAR OM 30x1 FILMDRAGERADE TABLETTER) - MED "BLUE BOX "**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Tabletten innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning; 90 (3 förpackningar om 30 x 1) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/742/005 (multiförpackning, kartong – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/010 (multiförpackning, kartong – blister alu/alu)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**DELAR AV MULTIFÖRPACKNING OM 90 (3 FÖRPACKNINGAR OM 30x1 FILMDRAGERADE TABLETTER) - UTAN "BLUE BOX "**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter  
efavirenz

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Tabletten innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 x 1 filmdragerade tabletter. Delar av en multiförpackning kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister alu/alu)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMDRAGERADE TABLETTER: BLISTERFOLIE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter  
efavirenz

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Efavirenz Teva 600 mg filmdragerade tabletter

Efavirenz

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Efavirenz Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Efavirenz Teva
3. Hur du använder Efavirenz Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Efavirenz Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Efavirenz Teva är och vad det används för

Efavirenz Teva, som innehåller den aktiva substansen efavirenz, tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (HIV)**-infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet. Läkemedlet används av vuxna, ungdomar och barn som är 3 år och äldre.

Din läkare har forskrivit Efavirenz Teva till dig eftersom du har en HIV-infektion. Om man tar Efavirenz Teva i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, minskar virusmängden i blodet. Detta stärker ditt immunförsvar och minskar risken för att utveckla sjukdom som är kopplad till HIV-infektion.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder Efavirenz Teva

**Använd inte Efavirenz Teva**

- **om du är allergisk** mot efavirenz eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.
- **om du har en svår leversjukdom.**
- **om du samtidigt använder något av** följande läkemedel:
  - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
  - **bepriidil** (för behandling av hjärtsjukdom)
  - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
  - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
  - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
  - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
  - **johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett naturläkemedel mot depression och oro)

**Om du tar något av dessa läkemedel, meddela din läkare snarast.** Om dessa läkemedel tas tillsammans med Efavirenz Teva kan de ge allvarliga och/eller livshotande biverkningar eller minska eller ta bort effekten av Efavirenz Teva.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Efavirenz Teva.

- **Efavirenz Teva ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot HIV-virus.** Om du får Efavirenz Teva för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.
- **Du kan fortfarande smitta med HIV** när du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera nödvändiga åtgärder med din läkare för att undvika att smitta andra människor. Detta läkemedel är inte något botemedel mot HIV-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med HIV.
- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar Efavirenz Teva.
- **Tala om för din läkare:**
  - **om du tidigare haft en psykisk sjukdom**, som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).
  - **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar Efavirenz Teva. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.
  - **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretroviralt medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta Efavirenz Teva** (se avsnitt 2, *Använd inte Efavirenz Teva*).
- **När du börjat ta Efavirenz Teva, var uppmärksam på följande:**
  - **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.
  - **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta Efavirenz Teva och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med Efavirenz Teva.
  - **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring av kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
  - **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

## Barn och ungdomar

Efavirenz Teva filmdragerade tabletter rekommenderas inte till barn som är yngre än 3 år eller väger mindre än 40 kg.

## Andra läkemedel och Efavirenz Teva

**Du får inte ta Efavirenz Teva tillsammans med vissa läkemedel.** Dessa finns angivna i början av avsnitt 2, under *Använd inte Efavirenz Teva*. Detta gäller för vissa vanliga läkemedel och naturläkemedel (johannesört) som kan orsaka allvarlig interaktion (växelverkan).

**Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Efavirenz Teva kan interagera med andra läkemedel, inklusive naturläkemedel såsom extrakt av *Ginkgo biloba*. Det innebär att mängden Efavirenz Teva eller annat läkemedel i blodet kan påverkas. Detta kan innebära att läkemedlets effekt minskas eller uteblir eller att biverkningar kan bli värre. I vissa fall behöver läkaren därför ändra doseringen eller mäta läkemedelshalten i blodet. **Det är viktigt att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:**

- **Andra läkemedel mot HIV-infektion:**
  - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren
  - maravirok
  - kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir . bör inte tas tillsammans med Efavirenz Teva om inte detta rekommenderats av din läkare eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i Efavirenz Teva.
- **Läkemedel som används för behandling av infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.
- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (*mycobacterium avium complex*)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för Efavirenz Teva.
- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
  - vorikonazol. Efavirenz Teva kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden efavirenz i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
  - itrakonazol. Efavirenz Teva kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
  - posakonazol. Efavirenz Teva kan minska mängden posakonazol i ditt blod.
- **Läkemedel som används för behandling av malaria:**
  - aretmet/lumefantrin: Efavirenz Teva kan minska mängden aretmet/lumefantrin i ditt blod.
  - atovakvon/proguanil: Efavirenz Teva kan minska mängden atovakvon/proguanil i ditt blod.
- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Efavirenz Teva kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av Efavirenz Teva. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz Teva kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.
- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.
- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.
- **Bupropion** (ett läkemedel för behandling av depression eller som hjälp att sluta röka): läkaren kan behöva ändra doseringen av bupropion.



- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare vilket är läkemedel som vanligen används vid högt blodtryck eller hjärtbesvär):** när du påbörjar Efavirenz Teva-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.
- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med Efavirenz Teva kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvårshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.
- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t.ex Depo-Provera) eller p-stav (t.ex Nexplanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet, amning och fertilitet). Efavirenz Teva kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med Efavirenz Teva när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med Efavirenz Teva orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.
- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin eller acenokumarol.
- Extrakt av *Ginkgo biloba* (naturläkemedel).

### **Efavirenz Teva med mat och dryck**

Intag av Efavirenz Teva på fastande mage kan minska biverkningarna. Grapefruktjuice bör undvikas vid användning av Efavirenz Teva.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

**Kvinnor bör inte bli gravida under pågående behandling med Efavirenz Teva och under 12 veckor därefter.** Din läkare kan begära att du gör ett graviditetstest för att vara säker på att du inte är gravid innan behandling med Efavirenz Teva påbörjas.

**Om du riskerar att bli gravid under tiden du får Efavirenz Teva,** behöver du använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (till exempel kondom) tillsammans med andra preventivmetoder såsom tabletter (p-piller) eller andra hormonella preventivmedel (till exempel p-stav, p-spruta). Efavirenz kan finnas kvar i ditt blod en tid efter avslutad behandling. Därför bör du fortsätta använda preventivmedel, såsom beskrivits ovan, under 12 veckor efter sista dosen Efavirenz Teva.

**Tala genast om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid.** Om du är gravid ska du ta Efavirenz Teva bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Allvarliga fosterskador har setts hos ofödda djur och hos spädbarn till kvinnor som fått behandling med efavirenz eller ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under graviditet. Om du har tagit Efavirenz Teva eller kombinationstabletten som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under din graviditet kan din läkare behöva ta regelbundna blodprover och andra diagnostiska tester för att följa utvecklingen hos ditt barn.

**Du ska inte amma ditt barn** om du tar Efavirenz Teva.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

**Efavirenz Teva innehåller efavirenz och kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och dåsighet.** Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

**Efavirenz Teva innehåller 9,98 mg laktos** (som monohydrat) i varje 600 mg daglig dos.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

### 3. Hur du tar Efavirenz Teva

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.  
Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för Efavirenz Teva behöva ökas eller minskas (se ”Andra läkemedel och Efavirenz Teva”).
- Efavirenz Teva tas via munnen. Efavirenz Teva rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsighet). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- 
- Tabletten bör sväljas hel med vatten.
- Efavirenz Teva måste tas varje dag.
- Efavirenz Teva ska aldrig användas ensamt för behandling av HIV. Efavirenz Teva måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot HIV.

#### Användning för barn och ungdomar

- Efavirenz filmdragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg.
- Dosen för barn som väger 40 kg eller mer är 600 mg en gång dagligen.

#### Om du har tagit för stor mängd av Efavirenz Teva

Om du har tagit för mycket Efavirenz Teva, kontakta din läkare eller närmsta akutmottagning för att få råd. Ha med dig läkemedelsförpackningen så du kan redogöra för vad du tagit.

#### Om du har glömt att ta Efavirenz Teva

Försök att inte glömma någon dos. **Om du glömmet ta en dos**, ta nästa dos så snart som möjligt, men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du behöver hjälp med att planera när det är bäst att ta din medicin, fråga din läkare eller apotekspersonal.

#### Om du slutar att ta Efavirenz Teva

**När dina Efavirenz Teva-tabletter börjar ta slut**, ska du se till att få fler från din läkare eller apotekspersonal. Detta är mycket viktigt eftersom virusmängden kan börja öka så snart man slutar ta medicinen, även om det bara gäller en kort tid. Viruset kan då bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att säga om vissa av de oönskade effekterna orsakats av Efavirenz Teva, av andra läkemedel du tar samtidigt eller av själva HIV-sjukdomen.

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

De mest påfallande biverkningarna som rapporterats för efavirenz i kombination med andra läkemedel mot HIV är hudutslag och symtom från centrala nervsystemet.

Kontakta alltid din läkare om du får utslag, eftersom en del utslag kan bli svåra. I de flesta fall försvinner hudutslagen utan att man behöver ändra behandlingen med Efavirenz Teva. Utslag är vanligare hos barn än hos vuxna som behandlas med efavirenz.

Symtomen från centrala nervsystemet brukar uppträda i början av behandlingen, men minskar vanligen under de första veckorna. I en studie uppträdde ofta symtom från centrala nervsystemet under de första 1 – 3 timmarna efter en dos. Om du är påverkad av symtomen, kan din läkare föreslå att du tar Efavirenz Teva vid sänggåendet och på fastande mage. Vissa patienter kan få allvarigare symtom som påverkar humöret eller förmågan att tänka klart. Några patienter har begått självmord. Problemen har en tendens att oftare inträffa hos dem som tidigare haft psykiska sjukdomar. Tala alltid omedelbart om för din läkare om du får dessa symtom eller andra biverkningar när du tar Efavirenz Teva.

### **Berätta för din läkare om du upplever några av följande biverkningar:**

#### **Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 användare av 10)**

- hudutslag

#### **Vanliga (förekommer hos mellan 1 och 10 användare av 100)**

- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärtor, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- ångest, känsla av nedstämdhet

*Tester kan visa:*

- förhöjda leverenzymmer i blodet
- förhöjda triglycerider (fettsyror) i blodet

#### **Mindre vanliga (förekommer hos mellan 1 och 10 användare av 1 000)**

- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- guldfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män
- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknat av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- visslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

*Tester kan visa:*

- förhöjt kolesterol i blodet

#### **Sällsynta (förekommer hos mellan 1 och 10 användare av 10 000)**

- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom
  - oförklarlig ångestkänsla som inte förknippas med hallucinationer men med eventuella svårigheter att tänka klart eller förnuftigt
  - självmord.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Efavirenz Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Varje Efavirenz Teva filmdragerad tablett innehåller 600 mg av den aktiva substansen efavirenz.
- Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är: mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, natriumlaurilsulfat, natriumstärkelseglykolat (typ A), poloxamer 407 och magnesiumstearat. Filmdrageringen innehåller hypromellos, laktosmonohydrat, titandioxid, makrogol PEG 3350, triacetin och gul järnoxid.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Filmdragerad tablett: gul, kapselformad, filmdragerad tablett märkt ”Teva” på ena sidan och ”7541” på den andra sidan.
- Efavirenz Teva finns tillgänglig i förpackningsstorlekarna 30, 90 filmdragerade tabletter eller 30 x 1 / 90 x 1 filmdragerade tabletter (i perforerade endos blister) eller multiförpackade buntar eller kartong innehållande 90 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 30 x 1 filmdragerad tablett). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nederländerna

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

<b>Belgique/België/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	<b>Lietuva</b> UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03
<b>България</b> Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Telephone: (32) 38.20.73.73

<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	<b>Magyarország</b> Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
<b>Danmark</b> Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4498 5511	<b>Malta</b> Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
<b>Deutschland</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	<b>Nederland</b> Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
<b>Eesti</b> Teva Eesti esindus UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90
<b>Ελλάδα</b> Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 007
<b>España</b> Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
<b>France</b> Teva Santé Telephone: +(33) 1 55 91 7800	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: (351) 214 235 910
<b>Hrvatska</b> Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
<b>Ísland</b> ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	<b>Slovenská republika</b> Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
<b>Italia</b> Teva Italia S.r.l. Telephone: (39) 028917981	<b>Suomi/Finland</b> ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
<b>Κύπρος</b> Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Sverige</b> Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
<b>Latvija</b> UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvija Telephone: +371 67 323 666	<b>United Kingdom</b> Teva UK Limited Telephone: +44(0) 1977 628 500

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.