

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 9,98 mg lactose (i form af monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Gul, kapselformet, filmovertrukket tablet præget med ”Teva” på den ene side og ”7541” på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Efavirenz er indiceret til antiviral kombinationsbehandling af humant immundefekt virus-1 (hiv-1)-1-inficerede voksne, unge og børn fra 3 år og opefter.

Efavirenz er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige patienter med CD4 tal  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup>, eller efter svigtende effekt af proteasehæmmerregimer (PI). Selvom der ikke er dokumenteret krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere, er der i øjeblikket ikke tilstrækkelige data med hensyn til effekten af efterfølgende brug af PI baseret kombinationsbehandling efter svigtende effekt af regimer, der inkluderer efavirenz.

For et resumé af kliniske og farmakodynamiske oplysninger se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

Efavirenz skal gives i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

For at forbedre tolerabiliteten af bivirkninger fra nervesystemet anbefales dosering ved sengetid (se pkt. 4.8).

#### *Voksne og unge over 40 kg*

Den anbefalede dosis af efavirenz i kombination med nukleosidanaloge reverse transkriptasehæmmere (NRTI'ere) med eller uden en PI'er (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt 1 gang dagligt.

Efavirenz filmovertrukne tabletter er ikke egnede til børn, der vejer mindre end 40 kg. Der findes efavirenz hårde kapsler til disse patienter.

#### *Dosisjustering*

Hvis efavirenz administreres sammen med voriconazol, skal vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og dosis af efavirenz skal reduceres med 50%, dvs. til 300 mg en gang

dagligt. Når behandlingen med voriconazol er ophørt, bør den initiale dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz administreres sammen med rifampicin til voksne, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at øge dosis af efavirenz til 800 mg/dag (se pkt. 4.5).

### Særlige populationer

#### *Nyreinsufficiens*

Efavirenz' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens; mindre end 1% af en efavirenzdosis udskilles imidlertid uomdannet i urinen, så indvirkningen af nyreinsufficiens på eliminationen af efavirenz bør være minimal (se pkt. 4.4).

#### *Leverinsufficiens*

Patienter med mild leversygdom kan behandles med den normalt anbefalede dosis efavirenz. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for dosisrelaterede bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Administration

Det anbefales at tage efavirenz på tom mave. Den øgede efavirenz-koncentration observeret efter administration sammen med mad kan medføre en øgede frekvens af bivirkninger (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1.

Patienter med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidigt administration med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller ergotalkaloider (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) da konkurrence om CYP3A4 fra efavirenz kan resultere i hæmning af metabolismen. Dette kan medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [fx hjertarytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression] (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler som indeholder Prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) må ikke indtages samtidigt med indtagelse af efavirenz på grund af risiko for reduktion i plasmakoncentrationer samt reduceret klinisk effekt af efavirenz (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Efavirenz må ikke bruges som eneste lægemiddel til behandling af hiv eller som eneste lægemiddel føjes til et svigtende regime. Der forekommer hurtigt resistent virus, når efavirenz administreres som monoterapi. Ved valg af nyt antiretroviralt lægemiddel til anvendelse i kombination med efavirenz skal den potentielle, virale krydsresistens tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Efavirenz og den faste kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat, bør ikke administreres samtidigt medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (fx ved samtidig behandling med rifampicin).

Samtidig anvendelse af Ginkgo biloba frarådes (se pkt. 4.5).

Ved ordinerings af medicin til brug sammen med efavirenz, bør lægen rådføre sig med det pågældende produktresumé.

Selv om en effektiv viral hæmning med antiretroviral behandling har vist sig at reducere risikoen for seksuel overføring væsentligt, kan en minimal risiko ikke udelukkes. Der bør derfor træffes forholdsregler til at forhindre dette i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Hvis et eller flere antiretrovirale lægemidler i et kombinationsregime afbrydes på grund af mistanke om intolerance, skal samtidig seponering af alle antiretrovirale lægemidler alvorligt overvejes. De antiretrovirale lægemidler skal reintroduceres på samme tid, efter symptomerne på intolerance er forsvundet. Intermitterende monoterapi og sekventiel reintroduktion af antiretrovirale lægemidler kan ikke tilrådes på grund af forøget risiko for selektion af resistent virus.

### Udslæt

Der er rapporteret mildt til moderat udslæt i kliniske undersøgelser med efavirenz, og dette forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos færre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Efavirenz skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, skal det også overvejes at afbryde behandlingen med andre antiretrovirale lægemidler for at undgå udvikling af resistent virus (se pkt. 4.8). Erfaring med efavirenz er begrænset hos patienter, hvor behandling med andre antiretrovirale lægemidler fra NNRTI-klassen blev seponeret (se pkt. 4.8). Efavirenz bør ikke gives til patienter, som har haft livstruende kutan reaktion (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom), mens de fik en anden NNRTI.

### Psykiatriske symptomer

Der er indberettet psykiatriske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. Patienter med psykiatriske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkninger. Specielt var alvorlig depression mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger og psykose-lignende opførsel. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer såsom svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relaterede til brugen af efavirenz, og hvis dette er tilfældet, for at beslutte hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

### Symptomer fra nervesystemet

Symptomer, der inkluderer, men ikke er begrænsede til, svimmelhed, søvnløshed, søvnighed, nedsat koncentrationsevne og abnorme drømme er hyppigt indberettede bivirkninger hos patienter i kliniske undersøgelser i behandling med efavirenz 600 mg dagligt (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis inden for de første 1 - 2 dage af behandlingen og svinder sædvanligvis efter de første 2 - 4 uger. Patienterne bør informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis bedres ved fortsat behandling, og at de ikke er indikatorer for, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiatriske symptomer.

### Kramper

Der er set krampeanfald hos voksne og pædiatriske patienter i efavirenzbehandling, disse patienter havde sædvanligvis krampeanfald i anamnesen. Patienter, som får krampestillende lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres i leveren, som f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan have brug for periodisk monitorering af plasmaniveauer. I et lægemiddel-interaktionsstudie sås lavere carbamazepin plasmakoncentrationer, når carbamazepin blev administreret sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

## Levertilfælde

Nogle få af de tilfælde af leversvigt, der er indberettet efter markedsføring, forekom hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverenzymerne bør overvejes hos patienter uden hepatisk dysfunktion i anamnesen eller andre risikofaktorer.

## Virkning af mad

Administration af Efavirenz Teva sammen med mad kan øge efavirenzekspoeningen (se pkt. 5.2) og kan føre til øget bivirkningshyppighed (se pkt. 4.8). Det anbefales, at Efavirenz Teva tages på tom mave, helst ved sengetid.

## Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni fremkaldt af pneumocystis jiroveci (tidligere kendt som pneumocystis carinii). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

## Vægt og metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

## Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv- og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

## Særlige populationer

### *Leversygdom*

Efavirenz er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2) og bør ikke gives til patienter med moderat leverinsufficiens, da data er utilstrækkelige til at afgøre, om dosisjustering er nødvendig. På grund af den omfattende cytokrom P450-medierede metabolisering af efavirenz og den begrænsede kliniske erfaring hos patienter med kronisk leverlidelse, skal der udvises forsigtighed ved administration af efavirenz til patienter med mild leverinsufficiens. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt med henblik på dosisrelaterede bivirkninger, specielt symptomer fra nervesystemet. Der bør med jævne mellemrum udføres laboratorieundersøgelser med henblik på vurdering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

Sikkerhed og effekt hos patienter med underliggende signifikant leversygdom er ikke fastlagt. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som får antiretroviral kombinationsbehandling, har øget

risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, inkl. kronisk aktiv hepatitis har øget frekvens af leverfunktionsabnormaliteter under antiretroviral kombinations-behandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdom eller persisterende forhøjelser af serumtransaminaser til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet, skal fordelene ved fortsat behandling med efavirenz vurderes i forhold til de ukendte risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der er behandlet med andre lægemidler, der sættes i forbindelse med levertoksicitet, anbefales monitorering af leverenzymen. Ved samtidig antiviral behandling af Hepatitis B eller C, henvises til det pågældende produktresumé for disse lægemidler.

#### *Nyreinsufficiens*

Farmakokinetikken af efavirenz er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens; mindre end 1% af en efavirenzdosis udskilles imidlertid uomdannet i urinen, og indvirkningen af nyreinsufficiens på efavirenzeliminationen burde derfor være minimal (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring med patienter med svær nyreinsufficiens, og der anbefales omhyggelig sikkerhedsmonitorering i denne population.

#### *Ældre patienter*

Antallet af ældre patienter, der er vurderet i kliniske undersøgelser, er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter.

#### *Pædiatrisk population*

Udslæt blev indberettet hos 26 ud af 57 børn (46%), der blev behandlet med efavirenz i løbet af en periode på 48 uger; udslættet var alvorligt hos tre patienter. Profylakse med passende antihistaminer forud for behandling med efavirenz til børn kan overvejes.

Udslæt er indberettet hos 59 ud af 182 børn (32%), der er blevet behandlet med efavirenz; udslættet var alvorligt hos seks patienter. Profylakse med passende antihistaminer forud for behandling med efavirenz til børn kan overvejes.

#### Lactose

Patienter med sjældne, arvelige sygdomme som galactoseintolerance, en særlig form for lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose malabsorptionssyndrom bør ikke tage dette lægemiddel.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Substrater for disse enzymer opnår muligvis lavere plasmakoncentrationer, når de administreres sammen med efavirenz. *In vitro* hæmmer efavirenz også CYP3A4. Teoretisk kan efavirenz derfor i begyndelsen øge eksponeringen for CYP3A4-substrater, og forsigtighed er påkrævet ved samtidig administration af CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9. Der er dog også blevet observeret hæmning *in vitro*, og nettoeffekten ved samtidig administration af substrater for disse enzymer er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Efavirenzekspoeningen kan være øget, når det gives sammen med lægemidler (f.eks. ritonavir) eller føde (f.eks. grapefrugtjuice), som hæmmer CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Lægemiddelstoffer eller naturlægemidler (f.eks. *Ginkgo biloba* og perikon, der inducerer disse enzymer, kan medføre nedsat plasmakoncentration af efavirenz. Samtidig brug af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

## Kontraindikationer ved samtidig brug

Efavirenz må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin), da hæmning af disses metabolisme kan føre til alvorlige livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

### Perikon (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administration af efavirenz og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Plasmakoncentrationen af efavirenz kan reduceres ved samtidig anvendelse af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis patienten allerede tager perikon, skal dette seponeres og de virale niveauer og evt. efavirenzkoncentrationen kontrolleres. Koncentrationen af efavirenz kan stige, når perikon seponeres, og det kan være nødvendigt at justere dosis. Perikons induktionsevne kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3).

### Andre interaktioner

Interaktion mellem efavirenz og proteasehæmmere, andre antiretrovirale lægemidler end proteasehæmmere og andre ikke-antiretrovirale lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigning vises som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔" og én gang hver 8. eller 12. time som "q8h" eller "q12h"). Hvis muligt vises 90% eller 95% konfidensinterval i parentes. Undersøgelserne er udført hos raske forsøgspersoner, hvis ikke andet er angivet.

**Tabel 1: Interaktion mellem efavirenz og andre lægemidler hos voksne**

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Lægemidler mod hiv</b>		
<i>Proteasehæmmere (PIer)</i>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administration af atazanavir og et NNRTI er nødvendig, bør det overvejes at øge dosis for både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg sammen med efavirenz med tæt klinisk monitorering.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/200 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 induction) * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs C <sub>min</sub> kan have negativ indflydelse på effekten af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg to gange dagligt*/100	Darunavir: AUC: ↓ 13 %	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) *lavere end anbefalede doser. Tilsvarende resultater forventes ved de anbefalede doser.	C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C <sub>min</sub> : ↑ 17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-hæmning)	800/100 mg én gang dagligt kan resultere i suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . Hvis efavirenz skal bruges i kombination med darunavir/ritonavir, bør darunavir/ritonavir-regime på 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Denne kombination bør anvendes med forsigtighed. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz  Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.  Interaktion er ikke undersøgt.  Interaktion er ikke undersøgt.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Se også ritonavir nedenfor.  Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Anbefales ikke, da eksponering over for begge PI'er forventes at være betydeligt nedsat.
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg én gang dagligt)	Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 til ↓47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % Der sås en lignende reduktion i indinavireksponering, når indinavir 1.000 mg q8h blev givet sammen med efavirenz 600 mg dagligt. (CYP3A4-induktion)  Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Selvom den kliniske betydning af nedsat indinavirkoncentration ikke er fastslået, bør omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion tages i betragtning, når der vælges et regime, der både indeholder efavirenz og indinavir.  Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz, når det gives sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometrisk gennemsnitligt C <sub>min</sub> for indinavir (0,33 mg/l), når det blev givet sammen med ritonavir og efavirenz, var højere end det gennemsnitlige historiske C <sub>min</sub> (0,15 mg/l), når indinavir blev givet alene ved 800 mg q8h. Hos	Se også ritonavir nedenfor.



Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
	hiv-1-inficerede patienter (n = 6) var indinavirs og efavirenz' farmakokinetik generelt sammenlignelig med data fra ikke-inficerede frivillige.	
Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz  Lopinavir/ritonavirtabletter/efavirenz (400/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) (500/125 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Væsentligt fald i lopinavireksponering.  Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40%  Lopinavirkoncentrationer: Samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz.	Sammen med efavirenz bør en øgning af dosis for lopinavir/ritonavir blød kapsel eller oral opløsning på 33% overvejes (4 kapsler/~ 6,5 ml to gange dagligt i stedet for 3 kapsler/5 ml to gange dagligt). Forsigtighed tilrådes, da denne dosisjustering kan være utilstrækkelig hos nogle patienter. Dosering af lopinavir/ritonavirtabletter bør øges til 500/125 mg to gange dagligt, når de administreres sammen med efavirenz 600 mg én gang dagligt. Se også ritonavir nedenfor.
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg én gang dagligt)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33) Kombinationen var generelt veltolereret.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Ritonavir/efavirenz (500 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ritonavir: AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) AUC aften: ↔ C <sub>max</sub> morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) C <sub>max</sub> aften: ↔ C <sub>min</sub> morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50) <sup>b</sup>  Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) <sup>b</sup> (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme). Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, var kombinationen ikke veltolereret (bl.a. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesier og forhøjede leverenzymen). Tilstrækkelige data vedrørende tolerans af	Når efavirenz gives sammen med ritonavir i lav dosis, bør muligheden for stigning i incidensen af efavirenzassocierede bivirkninger overvejes på grund af eventuel farmakodynamisk interaktion.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
	efavirenz sammen med ritonavir 100 mg i lav dosis (én eller to gange dagligt) er ikke tilgængelige.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp doseringsanbefaling. Se også ritonavir ovenfor. Brug af efavirenz sammen med saquinavir som eneste proteasehæmmer anbefales ikke.
<i>CCR5-antagonist</i>		
Maraviroc/efavirenz (100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Koncentrationen af efavirenz er ikke målt, ingen effekt forventes.	Se produktresuméet for lægemiddel indeholdende maraviroc.
<i>Intergrasehæmmer af genoverførelse</i>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdosis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir.
<i>NRTIer og NNRTIer</i>		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med efavirenz og NRTIer ud over lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproxilfumarat. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da NRTIer metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme metaboliseringsenzymmer og eliminationsveje.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
NNRTIer/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to af NNRTIerne ikke viste sig at være gunstig med hensyn til effektivitet og sikkerhed, anbefales samtidig administration af efavirenz og en anden NNRTI ikke.
<b>Lægemidler mod hepatitis C-virus</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 gange daglig/600 mg en gang daglig)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirenz:	Plasmakoncentrationerne af boceprevir faldt ved administration med efavirenz. Det kliniske outcome af denne observerede reduktion af

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
	AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A induktion – effekt på boceprevir) *0-8 timer Ingen effekt (↔) giver et fald i estimat af gennemsnits ratio på 20 % eller en stigning i gennemsnits estimat på <25 %	boceprevir koncentrationerne er ikke direkte vurderet.
Telaprevir/Efavirenz (1.125 mg q8h/600 mg én gang daglig)	Telaprevir (svarende til 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19)% (CYP3A induktion af efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir administreres samtidig, skal der anvendes 1.125 mg telaprevir hver 8. time.
Simeprevir/efavirenz (150 mg en gang dagligt/600 mg en gang dagligt)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller en stigning på ≤25% (CYP3A4-induktion)	Samtidig administration af simeprevir og efavirenz resulterede i signifikant nedsat plasma-simeprevir som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i et tab af terapeutisk effekt af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og efavirenz frarådes.
<b>Antibiotika</b>		
Azithromycin/efavirenz (600 mg enkeltdosis/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Clarithromycin/efavirenz (500 mg q12h/400 mg én gang dagligt)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35)  Clarithromycins 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Udslæt forekom hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.	Den kliniske betydning af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentration er ikke kendt. Alternativer til clarithromycin (f.eks. azithromycin) kan overvejes. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Andre makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
<b>Antimykobakterielle lægemidler</b>		
Rifabutin/efavirenz (300 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige dosis rifabutin bør øges med 50 %, når det administreres sammen med efavirenz. Overvej fordobling af rifabutindosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen sammen med efavirenz. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages hensyn til individuel tolerans og virologisk respons, når dosis justeres (se pkt. 5.2).
Rifampicin/efavirenz (600 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Taget sammen med rifampicin kan øgning af efavirenz dosis til 800 mg dagligt hos voksne, der vejer 50 kg eller derover, give samme eksponering som en daglig dosis på 600 mg taget uden rifampicin. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages hensyn til individuel tolerans og virologisk respons, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for rifampicin.
<b>Antimykotika</b>		
Itraconazol/efavirenz (200 mg hver 12. time/600 mg én gang dagligt)	Itraconazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazolkoncentrationen: CYP3A4-induktion)  Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60)  Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk forandring.	Da dosisrekommendation for itraconazol ikke kan gives, bør alternativ antimykotisk behandling overvejes.
Posaconazol/efavirenz (--/400 mg én gang dagligt)	Posaconazol: AUC: ↓ 50 %	Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
	C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G-induktion)	undgå medmindre fordelene for patienten opvejer risikoen.
Voriconazol/efavirenz (200 mg to gange dagligt/400 mg én gang dagligt)	Voriconazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 %  Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 %	Når efavirenz administreres sammen med voriconazol, bør vedligeholdelsesdosis for voriconazol øges til 400 mg to gange dagligt, og efavirenz-dosis skal reduceres med 50 %, dvs. 300 mg én gang dagligt. Når behandling med voriconazol ophører, bør den initiale dosering for efavirenz genoptages.
Voriconazol/efavirenz (400 mg to gange dagligt/300 mg én gang dagligt)	Voriconazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53) *  Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** * sammenlignet med 200 mg alene to gange dagligt ** sammenlignet med 600 mg alene én gang dagligt (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)	
Fluconazol/efavirenz (200 mg én gang dagligt/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Ketoconazol og andre imidazolantimykotika	Interaktion er ikke undersøgt	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
<b>Malariamidler</b>		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser af 4 tabletter hver over 3 dage/600 mg en gang dagligt)	Artemether: 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)	Forsigtighed tilrådes, når efavirenz og artemether/lumefantrin-tabletter tages samtidigt, da fald i koncentrationen af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i nedsat effekt mod malaria.
Atovaquon og proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg én gang dagligt)	Atovaquon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 til ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 til ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Samtidig anvendelse af atovaquon/proguanil og efavirenz bør undgås, hvor det er muligt.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>ANTACIDA</b>		
Aluminiumhydroxidmagnesiumhydroxid-simeticon antacida/efavirenz (30 ml enkeltdosis/400 mg enkeltdosis) Famotidin/efavirenz (40 mg enkeltdosis/400 mg enkeltdosis)	Hverken aluminium-/magnesiumhydroxidantacida eller famotidin ændrede absorptionen af efavirenz.	Samtidig administration af efavirenz og lægemidler, som ændrer gastrisk pH, forventes ikke at påvirke absorptionen af efavirenz.
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Disse forandringer anses ikke for at være klinisk signifikante.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Efavirenz kan medføre stigning eller fald i warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentration og virkning.	Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være nødvendig.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44)  Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepinkoncentrationen: CYP3A4-induktion; fald i efavirenzkoncentrationen: CYP3A4- og CYP2B6-induktion).  Steady-state AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> for den aktive carbamazepinepoxid-metabolit forblev uændret. Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke undersøgt	Dosisrekommendation kan ikke gives. Et alternativt antikonvulsivum bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentration bør monitoreres regelmæssigt.
Phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen for phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP450-isozymer, kan	Når efavirenz administreres sammen med et antikonvulsivum, som er et substrat for CYP450-isozymer, bør regelmæssig

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
	eventuelt falde eller stige, når disse administreres samtidigt med efavirenz.	monitorering af antikonvulsiva-koncentrationen foretages.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik. Begrænsede data antyder, at der ikke er klinisk signifikant effekt på valproinsyres farmakokinetik.	Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. Patienterne bør monitoreres mhp. kontrol af krampeanfald.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og derfor konkurrerer de sandsynligvis ikke om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRIer)</b>		
Sertralin/efavirenz (50 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	Øgning af sertralindosis bør baseres på klinisk respons. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Paroxetin/efavirenz (20 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. stærk CYP2D6-hæmmende virkning, forventes samme mangel på interaktion for fluoxetin.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>Noradrenalin og dopamin genoptagelseshæmmer</b>		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (som depot)/600 mg én gang dagligt]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropiondosis bør baseres på klinisk respons, men den maksimale anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
<b>ANTIHIISTAMINER</b>		
Cetirizin/efavirenz (10 mg enkeltdoser/600 mg én	Cetirizin: AUC: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
gang dagligt)	C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse ændringer anses ikke for at være klinisk signifikante.  Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	lægemidler.
<b>KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER</b>		
<b>Calciumantagonister</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75)  Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75)  N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)  Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Stigningen i efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for at være klinisk signifikant.	Dosisjustering af diltiazem bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for diltiazem). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt. Når efavirenz gives sammen med en calciumkanalblokker, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, kan calciumkanalblokkerens plasmakoncentration potentielt blive reduceret.	Dosisjustering af calciumkanalblokkere bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for calciumkanalblokkeren).
<b>LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER</b>		
<b>HMG Co-A reductasehæmmere</b>		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26)  2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af atorvastatin kan være påkrævet (se SPC for atorvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.



Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
	4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51)  Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	
Pravastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af pravastatin kan være påkrævet (se SPC for pravastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Simvastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79)  Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58)  Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78)  (CYP3A4-induktion) Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC- eller C <sub>max</sub> -værdier.	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af simvastatin kan være påkrævet (se SPC for simvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles i stor udstrækning uændret via fæces, interaktion med efavirenz forventes derfor ikke.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
Oral: Ethinylestradiol + norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25)  Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85)  Levonorgestrel (aktiv metabolit):	En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
	<p>AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87)  C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83)  C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90)  (induktion af metabolisme)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse påvirkninger er ikke kendt.</p>	
<p>Injektion:  Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg enkeltdosis DMPA intramuskulært)</p>	<p>I en 3-måneders interaktionsundersøgelse af lægemidlerne sås ingen signifikante forskelle i MPA's farmakokinetiske parametre mellem de forsøgspersoner, der fik antiretroviral behandling indeholdende efavirenz og de forsøgspersoner, der ikke fik antiretroviral behandling. Lignende resultater blev observeret af andre investigatorer, selvom MPA's plasmakoncentration varierede mere i den anden undersøgelse. I begge undersøgelser forblev progesteronkoncentrationen i plasma lav hos de forsøgspersoner, der fik efavirenz og DMPA, forenelig med suppression af ovulationen.</p>	<p>På grund af den begrænsede tilgængelige information skal der anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).</p>
<p>Implantat:  Etonogestrel/efavirenz</p>	<p>Interaktion er ikke undersøgt. Der kan forventes nedsat eksponering for etonogestrel (CYP3A4-induktion). Der har efter markedsføring været enkelte rapporter om kontraceptivt svigt af etonogestrel hos efavirenzeksponderede patienter.</p>	<p>Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).</p>
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
<p>Immunsuppressiva metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz</p>	<p>Interaktion er ikke undersøgt. Nedsat eksponering af det immunsuppressive lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz' eksponering.</p>	<p>Dosisjustering kan være nødvendig for det immunsuppressive lægemiddel. Tæt monitorering af de immunsuppressive koncentrationer anbefales i mindst 2 uger (indtil stabil koncentration er nået), når behandling med efavirenz igangsættes eller seponeres.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis muligt <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<b>OPIOIDER</b>		
Methadon/efavirenz (stabil vedligeholdelse, 35-100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C<sub>max</sub>: ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion)</p> <p>I en undersøgelse med hiv-inficerede brugere af intravenøse stoffer resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i nedsat plasmakoncentration af methadon og abstinenssymptomer. Methadondosis øgedes med gennemsnitligt 22% for at mildne abstinenssymptomerne.</p>	<p>Patienterne bør monitoreres med henblik på abstinenssymptomer og methadondosis bør øges efter behov for at mildne abstinenssymptomerne.</p>
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	<p>Buprenorfin: AUC: ↓ 50%</p> <p>Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71%</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>På trods af faldet i buprenorphineksponering udviste ingen patienter abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorfin eller efavirenz er måske ikke nødvendig, når disse gives samtidigt.</p>

<sup>a</sup> 90% konfidensinterval med mindre andet er angivet.

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

*Andre interaktioner:* Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Med nogle screening-analyser er der blevet rapporteret falsk-positive resultater for cannabinoid i urinprøver hos ikke-inficerede og hiv-inficerede personer, som fik efavirenz. I sådanne tilfælde anbefales det at udføre bekræftende analyser ved en mere specifik metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kvinder i den fertile alder

Se nedenfor samt pkt. 5.3. Efavirenz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver denne behandling. Kvinder i den fertile alder skal have foretaget graviditetstest, før behandling med efavirenz initieres.

##### Kontraktion hos mænd og kvinder

Barrierekontraktion bør altid anvendes sammen med andre kontrceptiva (f.eks. orale eller andre hormonelle kontrceptiva, se pkt. 4.5). Det anbefales at tage passende forholdsregler vedr. kontraktion i 12 uger efter seponering, da efavirenz har en lang halveringstid.

##### Graviditet

Der har der været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocele, alle hos mødre, der havde været eksponeret for efavirenzholdige regimer (eksklusive efavirenzholdige kombinationstabletter i faste doser) i første trimester. Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med fastdosis-kombinationstabletten indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester. Misdannelser er set hos fostre fra efavirenzbehandlede aber (se pkt. 5.3).

Fra juli 2013 har Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) modtaget prospektive rapporter om 904 graviditeter, der har været eksponeret for efavirenzholdige regimer i første trimester, og som resulterede i 766 levendefødsler. Der blev rapporteret om ét barn med neuralrørsdefekt, og frekvensen og mønsteret for andre fødselsdefekter var de samme som hos børn, der havde været eksponeret for regimer uden efavirenz samt hos hiv-negative kontroller. Incidensen af neuralrørsdefekt i befolkningen generelt er 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødsler.

### Amning

Efavirenz udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz hos nyfødte/spædbørn. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med efavirenz. For at undgå overførsel af hiv, anbefales det, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres børn under nogen omstændigheder.

### Fertilitet

Effekten af efavirenz på han- og hunrotters fertilitet er kun blevet vurderet ved doser, hvor der blev opnået systemisk lægemiddeleksponering, der svarede til eller lå under den eksponering, der opnås hos mennesker på baggrund af de anbefalede doser af efavirenz. I disse undersøgelser hæmmede efavirenz ikke parring eller fertilitet hos han- eller hunrotter (doser op til 100 mg/kg/to gange dagligt) og påvirkede ikke de behandlede hanrotters sperma eller afkom (doser op til 200 mg/to gange dagligt). Forplantningsevnen var ikke påvirket hos afkom af hunrotter, der havde fået efavirenz.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Efavirenz kan forårsage svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og/eller døsigthed. Patienterne skal instrueres i at undgå potentielt farlige opgaver som f.eks. at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Efavirenz er undersøgt hos mere end 9.000 patienter. Hos en undergruppe på 1.008 patienter, som fik 600 mg efavirenz dagligt i kombination med PI'ere og/eller NRTI'ere i kontrollerede kliniske undersøgelser, var de hyppigst rapporterede bivirkninger af mindst moderat sværhedsgrad, rapporteret hos mindst 5% af patienterne: Udslæt (11,6%), svimmelhed (8,5%), kvalme (8,0%), hovedpine (5,7%) og træthed (5,5%). De væsentligste bivirkninger i forbindelse med efavirenz er udslæt og symptomer fra nervesystemet. Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis hurtigt efter initiering af behandling og forsvinder generelt efter de første 2-4 uger. Svære hudreaktioner som Stevens Johnsons syndrom og erythema multiforme; psykiske bivirkninger inklusive svær depression, selvmord og psykoselignende adfærd samt krampeanfald er rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz. Administration af efavirenz sammen med mad kan øge efavirenzeksposeringen og kan føre til øget hyppighed af bivirkninger (se pkt. 4.4).

Langtidssikkerhedsprofilen for regimer indeholdende efavirenz blev evalueret i en kontrolleret undersøgelse (006), hvor patienter behandlede med enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medianvarighed 180 uger), eller efavirenz + indinavir (n = 415, medianvarighed 102 uger) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medianvarighed 76 uger). I dette studie var langtidsbrug af efavirenz ikke forbundet med nogen nye sikkerhedsproblemer.

### Bivirkningstabel

Moderate eller mere alvorlige bivirkninger, hvor der mindst er en mulig forbindelse til behandlingsregimet (baseret på investigator tilskrivning), som er rapporteret i kliniske undersøgelser for efavirenz i anbefalede doser i kombinationsbehandling (n = 1.008) er anført nedenfor. I tabellen er også inkluderet bivirkninger i kursiv, som er set efter markedsføring i antiretrovirale behandlingsregimer med efavirenz. Frekvens defineres ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); eller Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Almindelig	Hypertriglyceridæmi*
Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi*
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig	Abnorme drømme, angst, depression, insomni*
Ikke almindelig	Affektabilitet, aggression, konfusion, eufori, hallucinationer, mani, paranoia, psykose <sup>†</sup> , suicidalforsøg, suicidaltanker*
Sjælden	Vrangforestillinger <sup>‡</sup> , neuroser <sup>‡</sup> , selvmord <sup>‡*</sup>
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Cerebellar koordinations- og balanceforstyrrelse <sup>†</sup> , opmærksomhedsforstyrrelse (3,6%), svimmelhed (8,5%), hovedpine (5,7%), døsigthed (2,0%)*
Ikke almindelig	Agitation, amnesi, ataksi, unormal koordination, kramper, abnorm tankevirkning <sup>*</sup> , tremor <sup>†</sup>
<i>Øjne</i>	
Ikke almindelig	Sløret syn
<i>Øre og labyrint</i>	
Ikke almindelig	Tinnitus <sup>†</sup> , vertigo
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
Ikke almindelig	Flushing <sup>†</sup>
<i>Mave-tarmkanalen</i>	
Almindelig	Abdominale smerter, diarré, kvalme, opkastning
Ikke almindelig	Pankreatit
<i>Lever og galdeveje</i>	
Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)*, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)*, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Ikke almindelig	Akut hepatitis
Sjælden	Leversvigt <sup>†*</sup>
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Meget almindelig	Udslæt (11,6%)*

Almindelig	Pruritus
Ikke almindelig	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
Sjælden	Fotoallergisk dermatit <sup>†</sup>
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
Ikke almindelig	Gynækomasti
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig	Træthed

<sup>\*</sup>,<sup>†</sup>,<sup>‡</sup> Se pkt. c. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere information.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Oplysninger vedrørende efter-markedsføringsovervågning

<sup>†</sup>Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring; hyppigheden er dog bestemt på baggrund af data fra 16 kliniske undersøgelser (n=3.969).

<sup>‡</sup>Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring, men blev ikke indberettet som lægemiddelrelaterede hændelser hos efavirenzbehandlede patienter i 16 kliniske undersøgelser. Hyppigheden "sjælden" blev defineret i henhold til vejledningen "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)" (rev. 2. september 2009) på basis af en estimeret øvre grænse for 95% konfidensintervallet for 0 hændelser på baggrund af det antal forsøgspersoner, der blev behandlet med efavirenz i disse kliniske undersøgelser (n=3.969).

### Udslæt

I kliniske undersøgelser fik 26% af de patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz, hududslæt sammenlignet med 17% af de patienter, der blev behandlet i kontrolgrupperne. Hududslæt blev betragtet som behandlingsrelateret hos 18% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz. Svært udslæt optrådte hos færre end 1% af de efavirenzbehandlede patienter, og 1,7% ophørte med behandlingen på grund af udslæt. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens- Johnsons syndrom var ca. 0,1%.

Udslættene er for det meste milde til moderate makulopapuløse hudruptioner, der optræder inden for de første 2 uger efter påbegyndelsen af efavirenz-behandling. Hos de fleste patienter forsvinder udslættet inden for 1 måned ved fortsat behandling med efavirenz. Efavirenzbehandling kan genoptages hos patienter, der afbryder behandlingen på grund af udslæt. Anvendelse af passende antihistaminer og/eller kortikosteroider anbefales, hvis efavirenzbehandling genoptages.

Erfaring med efavirenz hos patienter, som er ophørt med andre antiretrovirale lægemidler af NNRTI-gruppen, er begrænset. Hyppigheden af tilbagevendende udslæt efter skift fra behandling med nevirapin til efavirenz, varierer fra 13 til 18% (primært baseret på retrospektive kohortedata fra publiceret litteratur), hvilket svarer til hyppigheden hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz i kliniske undersøgelser (se pkt. 4.4).

### Psykiske symptomer

Der er indberettet alvorlige psykiske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. I kontrollerede undersøgelser var hyppigheden af specifikke, alvorlige psykiske bivirkninger:

	Efavirenzregime (n=1.008)	Kontrolregime (n=635)
- Svær depression	1,6%	0,6%
- Suicidale tanker	0,6%	0,3%
- Ikke-fatale selvmordsforsøg	0,4%	0%
- Aggressiv adfærd	0,4%	0,3%
- Paranoide reaktioner	0,4%	0,3%
- Maniske reaktioner	0,1%	0%

Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have en større risiko for disse alvorlige, psykiske bivirkninger med en hyppighed for hver af de ovennævnte hændelser, der varierer fra 0,3% for maniske reaktioner til 2,0% for både svær depression og suicidale tanker. Der har ligeledes efter markedsføring været indberetninger om selvmord, vrangforestillinger og psykoselignende adfærd.

#### *Symptomer fra nervesystemet*

I kliniske, kontrollerede undersøgelser var de hyppigt indberettede bivirkninger bl.a. følgende: Svimmelhed, søvnløshed, døsighed, nedsat koncentrationsevne og unormal drømmeaktivitet. 19% af patienterne oplevede symptomer fra nervesystemet af moderat til svær intensitet (heraf 2% af svær intensitet) sammenlignet med 9% af de patienter (heraf 1% af svær intensitet), der fik kontrolregimerne. I kliniske undersøgelser ophørte 2% af de patienter, der blev behandlet med efavirenz, med behandlingen på grund af sådanne symptomer.

Symptomer fra nervesystemet debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1-2 behandlingsdage og forsvinder i reglen efter de første 2-4 uger. I en undersøgelse med ikke-inficerede frivillige forsøgspersoner var der for et repræsentativt symptom fra nervesystemet en medianetid indtil debut på 1 time efter dosering og en medianvarighed på 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan forekomme hyppigere, hvis efavirenz indtages sammen med et måltid, muligvis pga. øget plasmakoncentration af efavirenz (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes at forbedre tolerabiliteten af disse symptomer og kan anbefales i de første uger af behandlingen samt hos patienter, der fortsat får disse symptomer (se pkt. 4.2). Dosisreduktion eller deling af daglig dosis er ikke vist at være en fordel.

Analyse af langtidsdata viste, at efter 24 ugers behandling var hyppigheden af nye symptomer fra nervesystemet hos efavirenzbehandlede patienter generelt den samme som i kontrolgruppen.

#### *Leversvigt*

Nogle få af indberetningerne om leversvigt, der er kommet efter markedsføring, herunder tilfælde hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer, var karakteriseret ved et fulminant forløb, som i nogle tilfælde medførte transplantation eller død.

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

#### *Osteonekrose*

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

#### *Unormale laboratorieprøver*

Leverenzym: Der sås forhøjelser af ASAT og ALAT til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet (ULN) hos 3% af 1.008 patienter behandlet med 600 mg efavirenz (5-8% efter langtidsbehandling i Undersøgelse 006). Lignende forhøjelser blev set hos patienter behandlet med kontrolregimer (5% efter langtidsbehandling). Der sås forhøjelser af -GGT til mere end fem gange ULN hos 4% af alle patienter behandlet med 600 mg efavirenz og hos 1,5-2% af patienterne behandlet med kontrolregimerne (7% af de efavirenzbehandlede patienter og 3% patienter i kontrolgruppen efter langtidsbehandling). Isolerede forhøjelser af GGT hos patienter som får efavirenz kan vise enzyminduktion. I langtidsundersøgelsen (006) afbrød 1% af patienterne i hver af behandlingsarmene behandlingen pga. problemer fra lever eller galdeveje.

Amylase: I en undergruppe på 1.008 patienter i en klinisk undersøgelse, blev der set asymptomatiske stigninger i serumamylase niveauet, til mere end 1,5 gange den øvre normalgrænse hos 10% af

patienterne behandlet med efavirenz og 6% af patienterne behandlet med kontrolregimer. Den kliniske betydning af den asymptomatiske stigning af serumamylase kendes ikke.

#### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Hos børn var bivirkningerne generelt de samme som hos voksne patienter. Udslæt rapporteredes oftere hos børn (59 ud af 182 (32 %) blev behandlet med efavirenz) og var oftere alvorligere end hos voksne (alvorligt udslæt blev rapporteret hos 6 ud af 182 (3,3 %) børn). Profylakse med passende antihistaminer før opstart af behandling med efavirenz til børn bør overvejes.

#### Andre særlige populationer

##### *Leverenzymet hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B eller C*

I langtidsdata fra undersøgelse 006 var 137 patienter i regimer, der indeholder efavirenz (median behandlingsvarighed 68 uger), og 84 patienter i kontrolregimer (median behandlingsvarighed 56 uger) seropositive ved screening for hepatitis B (overfladeantigen-positive) og/eller C (hepatitis C antistof positive). Blandt co-inficerede patienter i undersøgelse 006 steg ASAT mere end fem gange ULN hos 13% af de patienter, der fik efavirenz, og hos 7% af patienterne i kontrolgruppen, og ALAT steg mere end fem gange ULN hos henholdsvis 20% og 7%. Blandt de co-inficerede patienter stoppede 3% i efavirenz-gruppen og 2% i kontrolgruppen på grund af leversygdom (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Nogle patienter, der ved et uheld har taget 600 mg 2 gange daglig, har rapporteret forøgede symptomer fra nervesystemet. Én patient oplevede ufrivillige muskelkontraktioner.

Behandling af overdosis med efavirenz bør bestå i almindelige, støttende foranstaltninger inklusive monitorering af objektive symptomer og observation af patientens kliniske tilstand. Administration af aktivt kul kan anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet efavirenz. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med efavirenz. Da efavirenz har en høj proteinbindingsgrad, er det usandsynligt, at dialyse vil fjerne signifikante mængder af det fra blodet.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale lægemidler til systemisk brug. Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere.

ATC kode: J05AG03



## Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI'er af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 reverse transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant hiv-2 RT eller cellulære DNApolymeraser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

## Antiviral aktivitet

Den frie koncentration af efavirenz, der er nødvendig for 90 - 95% hæmning af vildtype- eller zidovudinresistente laboratorieisolater og kliniske isolater in vitro var fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinier, perifere mononukleare blodlegemer (PBMC'er) og makrofag-/monocytkulturer.

## Resistens

Ved cellekultur var potensen af efavirenz over for virusvarianter med aminosyresubstitutioner på positionerne 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitutioner i proteasen lig den, der sås over for vildtype-virusstammer. De enkelte substitutioner, der resulterede i den største resistens over for efavirenz ved cellekultur, svarer til en leucin-til-isoleucin forandring på position 100 (L100I, 17 til 22 gange så stor resistens) og en lysin-til-asparagin på position 103 (K103N, 18 til 33 gange så stor resistens). Mere end 100 gange mindre følsomhed sås over for hiv-varianter, der eksprimerer K103N foruden andre aminosyresubstitutioner i RT.

K103N var den hyppigst sete RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede markant reboundfænomen af virus i blodet i løbet af kliniske undersøgelser af efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutation blev observeret hos 90% af de patienter, som fik efavirenz, og som havde virologisk svigt. Der blev også observeret substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225, men med lavere frekvenser og ofte kun i kombination med K103N. Mønsteret for aminosyresubstitutioner i RT, der er forbundet med resistens over for efavirenz var uafhængigt af de andre antivirale medikamenter, der anvendtes i kombination med efavirenz.

## Krydsresistens

Ved cellekultur viste krydsresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin, at K103N-substitutionen giver tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'ere. To ud af tre undersøgte delavirdinresistente, kliniske isolater var krydsresistente over for efavirenz og indeholdt K103N-substitutionen. Et tredje isolat, som var bærer af en substitution på position 236 af RT, var ikke krydsresistent over for efavirenz.

Virale isolater, der er indhentet fra PBMC'er fra patienter, der var inkluderet i kliniske efavirenzundersøgelser, som viste tegn på behandlingssvigt (reboundfænomen af virus i blodet) blev vurderet med henblik på følsomhed over for NNRTI'ere. 13 isolater, der tidligere var beskrevet som efavirenzresistente, var også resistente over for nevirapin og delavirdin. Man fandt, at 5 af disse NNRTI-resistente isolater havde K103N- eller en valin-til-isoleucin-substitution på position 108 (V108I) i RT. 3 af de testede efavirenz-behandlingssvigtisolater forblev følsomme over for efavirenz ved cellekultur og var også følsomme over for nevirapin og delavirdin.

Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere er lille på grund af de forskellige enzymmål, der er involverede. Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'ere er lille på grund af de forskellige bindingssteder på målet og virkningsmekanismen.

## Klinisk virkning

Efavirenz er ikke undersøgt i kontrollerede undersøgelser med patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige CD4 tal  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup> eller med PI- eller NNRTI-erfarne patienter. Klinisk erfaring i kontrollerede undersøgelser med kombinationer, der inkluderer didanosin eller zalcitabin er begrænset.

To kontrollerede undersøgelser (006 og ACTG 364) af ca. 1 års varighed med efavirenz i kombination med NRTI'ere og/eller PI'ere har vist en reduktion i mængden af virus i blodet til under detektionsgrænsen i assayet og stigning i CD4 lymfocytter hos antiretroviral behandlingsnaive og NRTI-behandlede hiv-inficerede patienter. Undersøgelse 020 viste lignende aktivitet hos NRTI-behandlede patienter i 24 uger. I disse undersøgelser var efavirenzdosis 600 mg en gang dagligt; indinavirdosis på 1.000 mg hver 8. time blev anvendt i kombination med efavirenz og 800 mg hver 8. time blev anvendt uden efavirenz. Nelfinavirdosis var 750 mg 3 gange dagligt. Standarddoserne af NRTI'ere, givet hver 12. time, blev anvendt i hver af disse studier.

*Undersøgelse 006*, en randomiseret, ublindt undersøgelse, sammenlignede efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1.266 patienter, som ikke tidligere var behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTI'ere eller PI'ere. Det gennemsnitlige CD4 celletal ved baseline var 341 celler/mm<sup>3</sup> og gennemsnitlig hiv-RNA niveau var 60.250 kopier/ml. I Table 2 ses effektresultaterne for Undersøgelse 006, for en undergruppe af 614 patienter, som havde været inkluderet i mindst 48 uger. I analysen af responsraten (non-completer lig med failure analysen [NC = F]), blev patienter, der udgik af studiet tidligt uanset grund, patienter som manglede en hiv-RNA måling, som enten var forudgået eller blev efterfulgt af en måling over assaygrænsen, formodet at have hiv-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml på de manglende tidspunkter.

**Table 2: Effektresultat for undersøgelse 006**

Behandlings- regime <sup>d</sup>	n	Respons hyppigheder (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma hiv-RNA		Middelændring fra baseline- CD4 celletal Celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> ) 48 uger
		< 400 kopier/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 kopier/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	
		48 uger	48 uger	
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, non-completer = failure.

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

<sup>c</sup> S.E.M., standard afvigelse på middelværdi.

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

Langtidsresultater efter 168 uger i Undersøgelse 006 (160 patienter fuldførte undersøgelsen med EFV+IDV, 196 med EFV+ZDV+3TC og 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) tyder på varigt respons med hensyn til mængden af patienter med hiv RNA < 400 kopier/ml, hiv RNA < 50 kopier/ml og med hensyn til middelændring fra baseline af CD4 celletal.

Effektresultater for undersøgelserne ACTG 364 og 020 kan ses i tabel 3. Undersøgelse ACTG 364 omfattede 196 patienter, som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Undersøgelse 020 omfattede 327 patienter som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Lægen kunne skifte patienternes NRTI regime ved indgangen til studiet. Responsraten var højest for de patienter, som skiftede NRTI'ere.

**Tabel 3: Effektræsultater for undersøgelserne ACTG 364 og 020**

Undersøgelsernr./ Behandlingsregimer <sup>b</sup>	n	Respons hyppigheder (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma hiv-RNA				Middelændring fra baseline-CD4 celletal	
		%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	celler/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Undersøgelse ACTG 364		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
48 uger							
EFV + NFV + NRTI'ere	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI'ere	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI'ere	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Undersøgelse 020		< 400 copies/ml		< 50 copies/ml			
24 uger							
EFV + IDV + NRTI'ere	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI'ere	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, non-completer = failure.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transkriptasehæmmer; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> C.I., konfidensinterval for antal patienter med respons.

<sup>d</sup> S.E.M., standard afvigelse på middelværdi.

---, ikke udført.

#### *Pædiatrisk population*

Studie AI266922 var et ikke-blindet studie til evaluering af efavirenz' farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviralnaive og -erfarne pædiatriske patienter. 37 patienter, mellem 3 måneder og 6 år (gennemsnit 0,7 år) blev behandlet med efavirenz. Ved *baseline* var det mediane plasma-hiv-RNA 5,88 log<sub>10</sub>-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 1.144 celler/mm<sup>3</sup>, og median-CD4+ procent var 25 %. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 132 uger; 27 % af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57 % (21/37) og 46 % (17/37). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 215 celler/mm<sup>3</sup>, og den mediane stigning i CD4+ procent var 6 %.

Studie PACTG 1021 var et ikke-blindet studie til evaluering af efavirenz' farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviralnaive pædiatriske patienter. 43 patienter, mellem 3 måneder og 21 år (gennemsnit 9,6 år) blev behandlet med SUSTIVA. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-RNA 4,8 log<sub>10</sub>-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 367 celler/mm<sup>3</sup>, og median-CD4+ procent var 18 %. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 181 uger; 16 % af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 77 % (33/43) og 70 % (30/43). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 238 celler/mm<sup>3</sup>, og den mediane stigning i CD4+ procent var 13 %.

Studie PACTG 382 var et ikke-blindet studie til evaluering af efavirenz' farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med en nelfinavir og en NRTI hos antiretroviral-naive og NRTI-erfarne pædiatriske patienter. 102 patienter, mellem 3 måneder og 16 år (gennemsnit 5,7 år) blev behandlet med efavirenz. 87 % af patienterne havde tidligere modtaget antiretroviral behandling. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-RNA 4,57 log<sub>10</sub>-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 755 celler/mm<sup>3</sup>, og median-CD4+ procent var 30 %. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 118 uger; 25 % af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57 %

(58/102) og 43 % (44/102). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 128 celler/mm<sup>3</sup>, og den mediane stigning i CD4+ procent var 5 %.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

De højeste efavirenz-plasmakoncentrationer på 1,6 - 9,1 mikrom blev nået senest 5 timer efter orale enkelt-doser på 100 - 1.600 mg, der blev indgivet til ikke-inficerede frivillige. Der blev set dosisrelaterede stigninger i C<sub>max</sub> og AUC for doser på op til 1.600 mg. Stigningerne var mindre end proportionale, hvilket tyder på formindsket absorption ved højere doser. Tiden indtil peak plasmakoncentrationer (3 - 5 timer) ændredes ikke efter multiple doseringer, og steady-state plasmakoncentrationerne blev nået på 6 - 7 dage.

For hiv-inficerede patienter i steady-state var middel-C<sub>max</sub>, middel-C<sub>min</sub> og middel-AUC lineære ved en daglig dosis på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 patienter, der fik efavirenz 600 mg 1 gang daglig var det gennemsnitlige steady-state C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 mikrom (29%) [gennemsnit ± S.D. (% C.V.)], steady-state C<sub>min</sub> 5,6 ± 3.2 mikrom (57%) og AUC 184 ± 73 mikrom.t (40%).

### Virkning af mad

AUC og C<sub>max</sub> af en enkelt-dosis på 600 mg efavirenz filmovertrukne tabletter hos ikke-inficerede frivillige blev forøget med henholdsvis 28% (90% CI: 22 - 33%) og 79% (90% CI: 58 - 102%), når dosen blev givet henholdsvis med et måltid med stort fedtindhold og under faste (se pkt. 4.4).

### Distribution

Efavirenz har en høj bindingsgrad (cirka 99,5 - 99,75%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 9), som fik efavirenz 200 - 600 mg 1 gang daglig i mindst 1 måned, lå koncentrationerne i cerebrospinalvæsken mellem 0,26 til 1,19% (gennemsnit 0,69%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Denne procentdel er ca. 3 gange højere end den ikke-proteinbundne (frie) fraktion af efavirenz i plasma.

### Biotransformation

Humane undersøgelser og *in vitro*-undersøgelser med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af cytokrom P450-systemet med efterfølgende glucuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-undersøgelserne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isoenzymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmede P450 isoenzymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-undersøgelser hæmmede efavirenz ikke CYP2E1 og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

Efavirenz plasmaeksposering kan øges hos patienter med homozygot-G516T, der er en genetisk variant af CYP2B6-isoenzymet. De kliniske implikationer af en sådan forbindelse er ukendt; muligheden for øget hyppighed af efavirenzassocierede bivirkninger kan dog ikke udelukkes, ligesom sværhedsgraden af disse ikke er kendt.

Det er påvist, at efavirenz inducerer VYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme, hvilket kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200 - 400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22 - 42% lavere) end forudset samt kortere halveringstid sammenlignet med enkelt-dosisadministration (se nedenfor). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksposeringen for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduceres ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 1). Selvom *in vitro* data antyder, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modstridende rapporter om både øget og nedsat eksposering for substrater af disse enzymer ved

samtidig administration af efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten ved samtidig administration er ikke klarlagt.

### Elimination

Efavirenz har en forholdsvis lang halveringstid på mindst 52 timer efter enkeltdoser og 40 - 55 timer efter multiple doser. Ca. 14 – 34% af en isotopmærket dosis af efavirenz blev genfundet i urinen, og mindre end 1% af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet efavirenz.

### Leverinsufficiens

I en undersøgelse med enkeltdosering blev halveringstiden fordoblet hos den enkelte patient med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C), hvilket indikerer en risiko for en langt større grad af akkumulering. En undersøgelse med multiple doser viste ingen signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik hos patienter med mild leverinsufficiens (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontrolgrupperne. Der var ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om moderat eller svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse B eller C) påvirker efavirenz' farmakokinetik.

### Køn, etnicitet, ældre patienter

Selvom begrænsede data tyder på, at kvinder samt patienter fra Asien og Stillehavsøerne har højere påvirkningsgrad af efavirenz, synes deres tolerabilitet af efavirenz ikke at være mindre. Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser hos ældre.

### Pædiatrisk population

Hos 49 pædiatriske patienter, der fik en dosis ækvivalent med 600 mg efavirenz (dosis justeret ud fra beregnet legemsstørrelse på basis af vægt) var steady-state  $C_{max}$  14,1 mikroM, steady-state  $C_{min}$  5,6 mikroM og AUC 216 mikroM.t. Efavirenz' farmakokinetik hos pædiatriske patienter var den samme som hos voksne.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsbestemmelser.

Efavirenz inducerede føtal resorption hos rotter. Der er set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenzbehandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis der resulterede i efavirenzkoncentrationer i plasma lig dem set hos mennesker. Anencefali og unilateral anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenzbehandlede rotter og kaniner.

Der er set biliær hyperplasi hos cynomolgusaber, der havde fået efavirenz i  $\geq 1$  år i en dosis, der resulterede i middel-AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik anbefalet dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikkevedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i  $\geq 1$  år, ved doser der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end dem, der er set hos mennesker ved anbefalet dosis (se pkt. 4.4 og 4.8).

Carcinogenecitetsundersøgelser har vist øget incidens af hepatiske og pulmonære tumorer hos hunmus, men ikke hos hannus. Hverken mekanismen for tumordannelse eller den potentielle relevans for mennesker er kendt.

Carcinogenecitetsundersøgelser på hannus samt han- og hunrotter var negative. Selvom carcinogenecitetspotentialet hos mennesker ikke er kendt, antyder disse data, at efavirenz' kliniske fordele opvejer den mulige carcinogenecitet hos mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumlaurilsulfat  
Natriumstivelsesglykolat (Type A)  
Poloxamer 407  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Lactosemonohydrat 6cP (HPMC 2910)  
Titaniumdioxid  
Macrogol/PEG 3350  
Triacetin 3  
Gul jernoxid

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid gennemsigtig PVC/PVdC-aluminium eller aluminium-aluminium blister i en æske med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

30 x 1 filmovertrukket tablet i hvide gennemsigtige PVC/PVdC-aluminium eller aluminium-aluminium perforeret enkeltdosis-blisterpakninger.

90 x 1 filmovertrukket tablet i hvide gennemsigtige PVC/PVdC-aluminium perforeret enkeltdosis-blisterpakninger.

Multipack (bundet) med 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger à 30 x 1 filmovertrukket tablet) i hvide gennemsigtige PVC/PVdC-aluminium eller aluminium-aluminium perforerede enkeltdosis-blisterpakninger.

Multipack (æske) med 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger à 30 x 1 filmovertrukket tablet) i hvide gennemsigtige PVC/PVdC-aluminium eller aluminium-aluminium perforerede enkeltdosis-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/11/742/001-010

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 9. januar 2012

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 9. september 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E)/ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E)/ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10000 Zagreb  
Kroatien

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (Jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN.**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE TIL BLISTERPAKNING MED <30><30x1><90><90 x 1> EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMOVERTRUKNE TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter  
Efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Én filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Den indeholder ligeledes lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukket tablet  
90 x 1 filmovertrukket tablet  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMTAFFALD HERFRA**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

LOT:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE BUNDT-ETIKET TIL MULTIPACKS Å 90 (3 PAKNINGER Å 30 X 1 FILMOVERTRUKKET TABLET) – MED BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter  
Efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Tabletten indeholder lactosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipack: 90 (3 pakninger à 30 x 1) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/742/004 (bundle multi-pack – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (bundle multi-pack – blister alu/alu)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

LOT.:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE ÆSKE TIL MULTIPACKS Å 90 (3 PAKNINGER Å 30 x 1 FILMOVERTRUKNE TABLETTER) – MED BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter  
Efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Tabletten indeholder også lactosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipack: 90 (3 pakninger à 30 x 1) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/742/005 (multi-pack-æske – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (multi-pack-æske – blister alu/alu)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

LOT:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg fillovertrukne tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**MULTIPACK-KOMPONENT Å 90 (3 PAKNINGER Å 30 x 1 FILMOVERTRUKNE TABLETTER) – UDEN BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter  
Efavirenz

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Tabletten indeholder også lactosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 x 1 filmovertrukne tabletter. Komponentens i en multipack kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

LOT:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg fillovertrukne tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMOVERTRUKKET TABLET: ETIKET PÅ BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter  
Efavirenz

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva Pharma BV

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**4. BATCHNUMMER**

LOT:.

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Efavirenz Teva 600 mg filmovertrukne tabletter efavirenz

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Efavirenz Teva
3. Sådan skal du tage Efavirenz Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Efavirenz Teva, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'ere). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefekt virus (hiv)**-infektion ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn, der er over 3 år.

Din læge har ordineret Efavirenz Teva til dig, fordi De har en hiv-infektion. Efavirenz Teva taget sammen med anden antiretroviral behandling reducerer mængden af virus i blodet. Det vil styrke dit immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Efavirenz Teva

##### Tag ikke Efavirenz Teva

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Spørg din læge eller apotekspersonlet om råd.
- **hvis du har en alvorlig leversygdom**
- **hvis du samtidigt tager et eller flere af følgende lægemidler:**
  - **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
  - **bepriidil** (mod hjertesygdom)
  - **cisaprid** (mod halsbrand)
  - **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
  - **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
  - **pimozid** (mod visse sindstilstande)
  - **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)

**Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du straks fortælle det til lægen.** Hvis du tager disse lægemidler sammen med Efavirenz Teva, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller Efavirenz Teva kan holde op med at virke på den rigtige måde.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Efavirenz Teva.

- **Efavirenz Teva skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis Efavirenz Teva påbegyndes, fordi din nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som du ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- **Du kan stadig smitte andre med hiv**, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre mennesker ved seksuel kontakt eller overførsel af blod. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og du vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- du skal fortsat tilses af din læge, mens du tager Efavirenz Teva.
- **Fortæl det til din læge:**
  - **hvis du tidligere har haft en mental sygdom**, herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se pkt. 4 *Bivirkninger*).
  - **hvis du tidligere har haft krampeanfald**, eller hvis du får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis du får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i din blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at du tager Efavirenz Teva. Lægen vil måske give dig en anden medicin mod krampeanfald.
  - **hvis du tidligere har haft leversygdom**, herunder aktiv kronisk hepatitis. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever virker eller måske skifte din til anden medicin. **Hvis du har alvorlig leversygdom, må du ikke tage Efavirenz Teva** (se pkt. 2 *Tag ikke Efavirenz Teva*).
- **Når du er startet med Efavirenz Teva, skal du være opmærksom på:**
  - **tegn på svimmelhed, besvær med at falde i søvn, døsigthed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
  - **alle tegn på hududslæt.** Hvis du har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal du stoppe med at tage Efavirenz Teva og straks fortælle det til lægen. Hvis du får udslæt, mens du tager en anden NNRTI, kan du have større risiko for at få udslæt med Efavirenz Teva.
  - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du omgående fortælle det til din læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
  - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretroviral kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

## Børn og unge

Efavirenz Teva filmovertrukne tabletter anbefales ikke til børn under 3 år eller som vejer mindre end 40 kg.

### Brug af anden medicin sammen med Efavirenz Teva

**Du må ikke tage Efavirenz Teva sammen med visse former for medicin.** Disse er nævnt under Tag ikke Efavirenz Teva i begyndelsen af pkt. 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

**Fortæl det altid til lægen,** apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at tage anden medicin.

Efavirenz Teva kan påvirke eller påvirkes af anden medicin, herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af Efavirenz Teva eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. **Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
  - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give dig anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
  - maraviroc
  - kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Må ikke tages sammen med Efavirenz Teva, medmindre din læge anbefaler det, da dette indeholder efavirenz, der er det aktive stof i Efavirenz Teva.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner,** herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks: clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give dig et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis Efavirenz Teva.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotikum):**
  - voriconazol. Efavirenz Teva kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af efavirenz i blodet. Hvis du tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. De skal tjekke dette med lægen først.
  - itraconazol. Efavirenz Teva kan mindske mængden af itraconazol i blodet.
  - posaconazol. Efavirenz Teva kan mindske mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af malaria:**
  - artemether/lumefantrin: Efavirenz Teva kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
  - atovaquon/proguanil: Efavirenz Teva kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz Teva kan nedsætte eller øge mængden af krampe medicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at Efavirenz Teva virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give dig et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz Teva kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere dit kolesterol i blodet og måske ændre din statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): Lægen vil måske være nødt til at ændre din methadondosis.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): Lægen vil måske vil være nødt til at ændre din sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): Lægen vil måske være nødt til at ændre din bupropiondosis.



- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerte problemer):** når du starter med at tage Efavirenz Teva kan lægen være nødt til at justere din dosis af calciumkanalblokker.
- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når du starter eller stopper med at tage Efavirenz Teva vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.
- **Hormonel kontraktion, såsom p-piller, kontraktion som injektion (f.eks. Depo-Provera) eller et kontrceptivt implantat (f.eks. Implanon):** du skal også bruge en pålidelig kontrceptiv barrieremetode (se Graviditet, amning og fertilitet), da Efavirenz Teva kan bevirke, at virkningen af hormonal kontraktion nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager Efavirenz Teva, mens de bruger et kontrceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med Efavirenz Teva har bevirket, at det kontrceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): Lægen vil måske være nødt til at justere din warfarin- eller acenocoumarol-dosis.
- **Ginkgo biloba** (et naturlægemiddel).

### Brug af Efavirenz Teva sammen med mad og drikke

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis Efavirenz Teva tages på tom mave. Undlad at drikke grapefrugtjuice, når du tager Efavirenz Teva.

### Graviditet, amning og fertilitet

**Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med Efavirenz Teva og i 12 uger efter ophørt behandling.** Lægen kan bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid, før du starter behandling med Efavirenz Teva.

**Hvis du kan blive gravid, mens du tager Efavirenz Teva,** er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (f.eks. kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (f.eks. implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør du fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at du er stoppet med at tage Efavirenz Teva.

**Fortæl det straks til din læge, hvis du er gravid eller har til hensigt at blive gravid.** Hvis du er gravid, bør du kun tage Efavirenz Teva, hvis du og din læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre er blevet behandlet med efavirenz under graviditeten. Hvis du har taget Efavirenz Teva under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

**Du må ikke amme dit barn,** hvis du tager Efavirenz Teva.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

**Efavirenz Teva indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigthed.** Hvis du er påvirket af medicinen, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

### Efavirenz Teva indeholder lactose

9,98 mg lactose (i form af monohydrat) i hver 600 mg dosis. Hvis du af din læge har fået at vide, at der er visse sukkerarter, du ikke kan tåle, bør du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

### 3. Sådan skal du tage Efavirenz Teva

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Det anbefales at tabletten sluges hel sammen med postevand. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Lægen vil informere dig om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte Efavirenz Teva dosis, hvis du også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med Efavirenz Teva).
- Efavirenz Teva skal tages gennem munden. Det anbefales at tage Efavirenz Teva på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (for eksempel svimmelhed, døsighed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at kapslen sluges hel sammen med postevand.
- Efavirenz Teva skal tages hver dag.
- Efavirenz Teva må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. Efavirenz Teva skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.

#### Brug til børn og unge

- Efavirenz filmovertrukne tabletter er ikke egnet til børn, der vejer mindre end 40 kg.
- Dosis til børn, der vejer 40 kg eller mere er 600 mg 1 gang dagligt.

#### Hvis du har taget for meget Efavirenz Teva

Hvis du har taget for meget Efavirenz Teva, skal du henvende dig til din læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så du nemt kan beskrive, hvad du har taget.

#### Hvis du har glemt at tage Efavirenz Teva

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis du kommer til at springe en dosis over**, skal du tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men du må ikke fordoble den næste dosis. Spørg din læge eller apotek, hvis du har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage din medicin.

#### Hvis du holder op med at tage Efavirenz Teva

**Når din Efavirenz Teva er ved at slippe op**, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af Efavirenz Teva eller af de andre lægemidler, du tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med efavirenz i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

Du bør konsultere lægen, hvis du har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af din behandling med Efavirenz Teva. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med efavirenz.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I én undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis du er påvirket, kan din læge foreslå, at du tager Efavirenz Teva ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter har haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. Du skal altid straks underrette din læge, hvis du har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens du tager Efavirenz Teva.

### **Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

#### **Meget almindelig (berører flere end 1 ud af 10 brugere)**

- Hududslæt

#### **Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)**

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed, koordinerings eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Bekymring, depression

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

#### **Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)**

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker
- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

*Laboratorieundersøgelser kan vise:*

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

#### **Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)**

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys.
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- uforklarlig følelse af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart eller fornuftigt.
- selvmord.

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og på æsken efter udløbsdatoen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Efavirenz Teva indeholder

- Hver Efavirenz Teva filmovertrukken tablet indeholder 600 mg af det aktive stof efavirenz.
- De øvrige indholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumlaurilsulfat, natriumstivelsesglycolat (Type A), poloxamer 407 og magnesiumstearat i tabletkernen. Filmovertrækket indeholder: hypromellose, lactosemonohydrat, titaniumdioxid, macrogol/PEG 3350, triacetin og gul jernoxid.

### Udseende og pakningsstørrelser

- Filmovertrukket tablet: gul, kapselformet, filmovertrukket tablet præget med ”Teva” på den ene side og ”7541” på den anden
- Efavirenz Teva fås i pakningsstørrelse à 30, 90 filmovertrukne tabletter eller 30 x 1/90 x 1 filmovertrukket tablet (i perforerede enkelt-dosis-blisterpakninger) eller et multipak-bundt eller æske med 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger à 30 x 1 filmovertrukket tablet). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holland

### Fremstiller

Pliva Croatia Ltd, Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Kroatien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

<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 Tel/Tél: +32 3 820 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) 44985511	<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 0070
<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: +351 214 767 550
<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 Latvijā Telephone: +371 67 323 666	<b>United Kingdom</b> Teva UK Limited Telephone: +44(0) 1977 628 500

Denne indlægsseddel blev senest revideret

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.