

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 9,98 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Gelbe, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung "Teva" auf der einen Seite und "7541" auf der anderen.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt.

Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von  $< 50$  Zellen/mm<sup>3</sup> oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor.

Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie ist von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt einzuleiten.

#### Dosierung

Efavirenz muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Verbesserung der Verträglichkeit hinsichtlich ZNS-Nebenwirkungen wird die Einnahme der Dosis vor dem Schlafengehen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Erwachsene und Jugendliche über 40 kg*

Die empfohlene Dosis für Efavirenz in Kombination mit nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) mit oder ohne PI (siehe Abschnitt 4.5) beträgt einmal täglich oral 600 mg.

Efavirenz Filmtabletten sind für Kinder unter 40 kg Körpergewicht nicht geeignet. Efavirenz Hartkapseln sind für diese Patienten verfügbar.

### *Dosisanpassung*

Wenn Efavirenz zusammen mit Voriconazol angewendet wird, muss gleichzeitig die Voriconazol-Erhaltungsdosis auf 400 mg alle 12 Stunden erhöht werden und die Efavirenz-Dosis um 50%, d.h. auf 300 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Voriconazol sollte die ursprüngliche Dosierung von Efavirenz wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Efavirenz zusammen mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr angewendet wird, kann eine Dosiserhöhung von Efavirenz auf 800 mg/Tag in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenzdosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter Lebererkrankung sollten ihre normale, empfohlene Dosis Efavirenz erhalten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige unerwünschte Reaktionen, insbesondere hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Efavirenz auf nüchternen Magen eingenommen wird. Erhöhte Efavirenz-Konzentrationen, die nach der Einnahme mit dem Essen beobachtet wurden, können zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin), da Efavirenz über CYP3A4 zur Hemmung des Metabolismus führt und schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z.B. Arrhythmien, verlängerte Sedierung oder Atemdepression) hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5), aufgrund des Risikos einer Verringerung der Serumkonzentrationen und der klinischen Wirkung von Efavirenz.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Efavirenz darf nicht als alleiniges Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet oder als einziges Arzneimittel bei Versagen eines Therapieschemas ergänzt werden. Es bilden sich schnell resistente Viren, wenn Efavirenz als Monotherapie gegeben wird. Bei der Wahl neuer antiretroviraler Arzneimittel, die in Kombination mit Efavirenz verwendet werden sollen, ist das Potenzial für eine Viruskreuzresistenz zu beachten (siehe Abschnitt 5.1).

Efavirenz soll nicht gleichzeitig mit einer fixen Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet werden, es sei denn, es ist zur Dosisanpassung notwendig (z. B. bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin).

Eine gleichzeitige Einnahme von *Ginkgo-biloba*-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn der Arzt/die Ärztin gleichzeitig mit Efavirenz weitere Arzneimittel verschreibt, muss er/sie die entsprechende "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" beachten.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Richtlinien getroffen werden.

Wenn ein antiretrovirales Arzneimittel in einem Kombinationsschema wegen Verdachts auf Unverträglichkeit abgesetzt wird, muss sorgfältig überlegt werden, ob nicht alle anderen antiretroviralen Arzneimittel gleichzeitig abgesetzt werden sollten. Nach Besserung der Unverträglichkeitssymptome sollten die antiretroviralen Arzneimittel sofort wieder zusammen angewendet werden. Eine intermittierende Monotherapie und die sequentielle Wiedereinführung antiretroviraler Arzneimittel sind nicht ratsam, weil hierdurch die Möglichkeit einer Selektion von resistenten Viren erhöht werden könnte.

#### Ausschlag

Ein leichter bis mittelschwerer Hautausschlag wurde in klinischen Studien mit Efavirenz berichtet, der unter Therapiefortsetzung im Allgemeinen wieder verschwand. Geeignete Antihistaminika und/oder Corticosteroide können die Verträglichkeit erhöhen sowie den Rückgang des Ausschlages beschleunigen. Ein schwerer, mit Blasenbildung, feuchter Abschuppung (Desquamation) oder Ulzeration der Haut einhergehender Ausschlag wurde bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenz von Erythema multiforme oder des Stevens-Johnson-Syndroms lag bei ca. 0,1%. Die Therapie mit Efavirenz ist bei Auftreten eines schweren Hautausschlages mit Blasenbildung, Abschuppung der Haut, unter Beteiligung der Schleimhaut oder Fieber abzusetzen. Wird die Therapie mit Efavirenz abgesetzt, ist zu überlegen, ob die anderen antiretroviralen Arzneimittel ebenfalls abgesetzt werden sollten, um die Entwicklung resistenter Viren zu verhindern (siehe Abschnitt 4.8). Die Erfahrung mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.8). Efavirenz wird für Patienten, die während der Einnahme eines anderen NNRTI eine lebensgefährliche Hautreaktion (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom) hatten, nicht empfohlen.

#### Psychiatrische Symptome

Über psychiatrische Nebenwirkungen ist bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu besitzen. Insbesondere waren schwere Depressionen häufiger bei den Patienten mit Depressionen in der Anamnese. Es hat auch Post-Marketing-Berichte zu schwerer Depression, Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen und Psychose-ähnlichen Störungen gegeben. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Symptomen wie schwerer Depression, Psychose oder Suizidgedanken sofort Ihren Arzt/Ärztin kontaktieren sollten, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Symptome auf die Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und wenn ja, ob die Risiken der Fortsetzung der Therapie den Nutzen überwiegen (siehe Abschnitt 4.8).

#### ZNS-Symptome

Symptome einschließlich, aber nicht beschränkt auf Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen sind häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien täglich 600 mg Efavirenz erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Gewöhnlich treten ZNS-Symptome während der ersten ein oder zwei Tage der Therapie auf und verschwinden im Allgemeinen nach den ersten 2-4 Wochen. Patienten sollten darüber informiert werden, dass, wenn sie auftreten, diese gängigen Symptome sich wahrscheinlich mit fortgesetzter Therapie bessern und nicht auf das anschließende Auftreten der weniger häufigen psychiatrischen Symptome hinweisen.

### Anfälle

Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden bei Erwachsenen und Kindern Krampfanfälle beobachtet, im Allgemeinen bei bekannter medizinischer Anfallsanamnese. Bei Patienten, die gleichzeitig ein antikonvulsives Arzneimittel, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital erhalten, das hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, kann eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich sein. In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie wurden die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Efavirenz gesenkt (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei Patienten mit Anfällen in der Anamnese geboten.

### Leberreaktionen

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen traten bei Patienten auf, die keine vorbestehende Lebererkrankung und keine anderen erkennbaren Risikofaktoren aufwiesen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten ohne vorbestehende Leberfunktionsstörung und ohne andere Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

### Nahrungseffekte

Die Einnahme von Efavirenz Teva mit dem Essen kann die Efavirenz-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Efavirenz Teva auf nüchternen Magen, vorzugsweise vor dem Zubettgehen, einzunehmen.

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger entwickeln, die zu schwerwiegenden klinischen Zuständen oder einer Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und durch *Pneumocystis jirovecii* (vormals bekannt als *Pneumocystis-carinii*) hervorgerufene Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

## Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

## Besondere Patientengruppen

### *Lebererkrankungen*

Efavirenz ist bei Patienten mit schwerer Leberschädigung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2) und wird bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung nicht empfohlen, da die Datenlage nicht ausreicht um festzustellen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da Efavirenz weitgehend über Cytochrom P450 metabolisiert wird und die klinische Erfahrung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung begrenzt ist, ist bei der Anwendung von Efavirenz bei Patienten mit leichten Lebererkrankungen Vorsicht geboten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen, besonders aber hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden. Zur Beurteilung der Lebererkrankung müssen in regelmäßigen Abständen Labortests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz wurden bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen der Leber. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung oder einem dauerhaften Anstieg der Serumtransaminasen auf mehr als das 5-fache der Obergrenze des Normbereichs muss der Nutzen der Therapiefortsetzung mit Efavirenz gegenüber den möglichen Risiken einer signifikanten Lebertoxizität abgewogen werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die mit Lebertoxizität assoziiert werden, wird die Überwachung der Leberenzyme ebenfalls empfohlen. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie der Hepatitis B und C wird auch auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

### *Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenzdosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Bei dieser Patientengruppe wird eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen.

### *Ältere Patienten*

Aufgrund der unzureichenden Anzahl älterer Patienten in klinischen Studien konnte nicht festgestellt werden, ob diese anders ansprechen als jüngere Patienten.

### *Kinder und Jugendliche*

Bei 26 von 57 mit Efavirenz behandelten Kindern (46%) wurden während eines Zeitraums von 48 Wochen Ausschläge berichtet, die bei drei Patienten schwerwiegend waren. Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

Bei 59 von 182 mit Efavirenz behandelten Kindern (32%) wurden Ausschläge berichtet, die bei sechs Patienten schwerwiegend waren. Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Efavirenz ist ein *in-vivo*-Induktor von CYP3A4, CYP2B6 und UGT1A1. Verbindungen, die Substrate für diese Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz verminderte Plasmakonzentrationen aufweisen. *In vitro* ist Efavirenz auch ein Inhibitor von CYP3A4. Theoretisch könnte Efavirenz deswegen die Exposition von CYP3A4-Substraten erhöhen, so dass bei CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 4.3). Efavirenz kann ein CYP2C19- und ein CYP2C9-Induktor sein. Allerdings wurde *in vitro* auch eine Hemmung dieser Enzyme beobachtet und der Gesamteffekt einer gleichzeitigen Einnahme von Substraten dieser Enzyme ist unklar (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz und Arzneimitteln (beispielsweise Ritonavir) oder Nahrungsmitteln (beispielsweise Grapefruitsaft), die die CYP3A4- oder CYP2B6-Aktivität hemmen, kann auch die Efavirenz-Exposition erhöhen. Verbindungen oder pflanzliche Zubereitungen (zum Beispiel *Ginkgo-biloba*-Extrakte und Johanniskraut), die diese Enzyme induzieren, können die Plasmakonzentration von Efavirenz senken. Die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Einnahme von *Ginkgo-biloba*-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung

Efavirenz darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepriidil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin) angewendet werden, da die Hemmung des Metabolismus dieser Arzneimittel zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

### *Johanniskraut (Hypericum perforatum)*

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Johanniskraut oder einer pflanzlichen Zubereitung von Johanniskraut ist kontraindiziert. Die Plasmaspiegel von Efavirenz können durch die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut verringert werden, was auf einer Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme und/oder Transportproteinen durch Johanniskraut beruht. Wenn der Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss Johanniskraut abgesetzt und die Virus-Spiegel sowie, wenn möglich, die Efavirenz-Spiegel bestimmt werden. Die Efavirenz-Spiegel können nach dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen, und die Efavirenzdosis muss möglicherweise angepasst werden. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann nach Absetzen der Behandlung über mindestens 2 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

### Andere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Wirkstoffen außer Proteaseinhibitoren sowie anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt ("↑" bedeutet Anstieg, "↓" Abnahme, "↔" keine Veränderung). Die 90% oder 95% Konfidenzintervalle (KI) sind, sofern vorhanden, in Klammern angegeben. Die Studien wurden, wenn nicht anders angegeben, mit gesunden Probanden durchgeführt.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit Konfidenzintervall sofern vorhanden <sup>a</sup> (Mechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz
<b>ANTI-INFJEKTIVA</b>		
<b>HIV-antivirale Wirkstoffe</b>		
<b>Proteaseinhibitoren (PI)</b>		
<p>Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/ 100 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)</p> <p>Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/ 200 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)</p>	<p>Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔* (↓9 bis ↑10) C<sub>max</sub>: ↑17%* (↑8 bis ↑27) C<sub>min</sub>: ↓42%* (↓31 bis ↓51)</p> <p>Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔*/** (↓10 bis ↑26) C<sub>max</sub>: ↔*/** (↓5 bis ↑26) C<sub>min</sub>: ↑ 12%*/** (↓16 bis ↑49) (CYP3A4-Induktion). * Im Vergleich mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der Atazanavir C<sub>min</sub> kann einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atazanavir haben. ** gestützt auf historische Daten</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit einem NNRTI notwendig ist, sollten in Kombination mit Efavirenz eine Dosiserhöhung von Atazanavir und auch Ritonavir auf 400 mg bzw. 200 mg und eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.</p>
<p>Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg zweimal täglich*/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich) *weniger als die empfohlene Dosis, bei empfohlener Dosis sind ähnliche Ergebnisse zu erwarten</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C<sub>min</sub>: ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (CYP3A4-Induktion)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% C<sub>min</sub>: ↑ 17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (CYP3A4-Hemmung)</p>	<p>Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen C<sub>min</sub> von Darunavir führen. Wenn Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir eingesetzt wird, sollte Darunavir/Ritonavir in einer Dosis von 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.</p>
<p>Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg zweimal täglich/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)</p> <p>Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz</p> <p>Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz</p>	<p>Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.</p> <p>Wechselwirkung nicht untersucht</p> <p>Wechselwirkung nicht untersucht</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. Siehe auch Ritonavir weiter unten.</p> <p>Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. Nicht empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition der beiden PIs signifikant reduziert wird.</p>
<p>Indinavir/Efavirenz (800 mg alle 8 Stunden/ 200 mg einmal täglich)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 bis ↓ 47) C<sub>min</sub>: ↓ 40% Eine ähnliche Reduktion der Indinavir-Exposition wurde beobachtet, wenn Indinavir 100 mg alle 8 Stunden mit Efavirenz 600 mg täglich gegeben wurde. (CYP3A4-Induktion)</p>	<p>Da die klinische Bedeutung von erniedrigten Indinavir-Konzentrationen nicht bekannt ist, sollte das Ausmaß dieser beobachteten pharmakokinetischen Wechselwirkung in Betracht gezogen werden, wenn ein Regime gewählt wird, das sowohl Indinavir als auch Efavirenz</p>



	Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	enthält.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Indinavir oder Indinavir/Ritonavir ist keine Anpassung der Efavirenzdosis notwendig.  Siehe Ritonavir weiter unten.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg zweimal täglich/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 bis ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 bis ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 bis ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung. Das geometrische Mittel der C <sub>min</sub> für Indinavir (0,33 mg/l) bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir und Efavirenz war höher als die in bisherigen Studien gemessene mittlere C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) für Indinavir als Monotherapie in einer Dosierung von 800 mg alle 8 Stunden. In HIV-1-infizierten Patienten (n = 6) war die Pharmakokinetik von Indinavir und von Efavirenz im Allgemeinen vergleichbar mit der nicht-infizierter Probanden.	
Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen/Efavirenz  Lopinavir/Ritonavir Tabletten/Efavirenz (400/100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich) (500/125 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Deutliche Reduktion der Lopinavir-Exposition.  Lopinavir-Konzentration: ↓ 30-40%  Lopinavir-Konzentrationen: ähnlich wie Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz sollte eine Dosiserhöhung von Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen um 33% erwogen werden (4 Kapseln/ca. 6,5 ml zweimal täglich statt 3 Kapseln/5 ml zweimal täglich). Es ist Vorsicht geboten, da diese Dosisanpassung bei einigen Patienten möglicherweise nicht ausreicht. Bei Gabe mit Efavirenz 600 mg einmal täglich sollte die Dosis Lopinavir/Ritonavir Tabletten auf 500/125 mg zweimal täglich erhöht werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg alle 8 Stunden/ 600 mg einmal täglich)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 bis ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 33) Die Kombination wurde im Allgemeinen gut vertragen.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg zweimal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Ritonavir: AUC morgens: ↑ 18% (↑ 6 bis ↑ 33) AUC abends: ↔ C <sub>max</sub> morgens: ↑ 24% (↑ 12 bis ↑ 38) C <sub>max</sub> abends: ↔ C <sub>min</sub> morgens: ↑ 42% (↑ 9 bis ↑ 86) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> abends: ↑ 24% (↑ 3 bis ↑ 50) <sup>b</sup>  Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 bis ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 bis ↑ 46) b (Hemmung des CYP-vermittelten Metabolismus)	Bei der Anwendung von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte die Möglichkeit einer Zunahme von Efavirenz-assoziierten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Diese können auf pharmakodynamischen Wechselwirkungen beruhen.

	Wurde Efavirenz zusammen mit 500 mg oder 600 mg Ritonavir zweimal täglich gegeben, war diese Kombination nicht gut verträglich (es traten zum Beispiel Schwindel, Übelkeit, Parästhesien und erhöhte Leberenzymwerte auf). Es stehen keine ausreichenden Daten zur Verträglichkeit von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg, einmal oder zweimal täglich) zur Verfügung.	
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden. Siehe auch Ritonavir oben. Die Anwendung von Efavirenz in Kombination mit Saquinavir als einzigem PI wird nicht empfohlen.
<b>CCR5-Antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg zweimal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 bis ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 bis ↓ 62) Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht, ein Effekt wird nicht erwartet.	Siehe auch Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel, die Maraviroc enthalten.
<b>Integrasehemmer</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg Einmalgabe/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1-Induktion)	Eine Dosisanpassung von Raltegravir ist nicht erforderlich.
<b>NRTIs und NNRTIs</b>		
NRTIs/Efavirenz	Spezifische Studien zur Wechselwirkung von Efavirenz mit anderen NRTIs wurden nur mit Lamivudin, Zidovudin und Tenofoviridisoproxilfumarat durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen werden nicht erwartet, da NRTIs über einen anderen Weg metabolisiert werden als Efavirenz, was eine Konkurrenz um dieselben metabolischen Enzyme und Eliminierungswege unwahrscheinlich macht.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
NNRTIs/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht	Da der Einsatz von zwei NNRTIs bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit keinen Vorteil bietet, soll Efavirenz nicht gemeinsam mit einem anderen NNRTI gegeben werden.
<b>Hepatitis C antivirale Wirkstoffe</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3x täglich/600 mg einmal täglich)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A-Induktion - Auswirkung auf	Die Plasma-Talspiegel von Boceprevir waren bei Einnahme mit Efavirenz verringert. Die klinische Bedeutung dieser beobachteten Verringerung der Boceprevir-Talspiegel wurde nicht direkt bewertet.

	<p>Boceprevir) *0-8 Stunden Keine Auswirkung (<math>\leftrightarrow</math>) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von <math>\leq 20\%</math> oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von <math>\leq 25\%</math>.</p>	
<p>Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg alle 8h/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Telaprevir (im Vergleich zu 750 mg alle 8h): AUC: <math>\downarrow 18\%</math> (<math>\downarrow 8</math> bis <math>\downarrow 27</math>) <math>C_{max}</math>: <math>\downarrow 14\%</math> (<math>\downarrow 3</math> bis <math>\downarrow 24</math>) <math>C_{min}</math>: <math>\downarrow 25\%</math> (<math>\downarrow 14</math> bis <math>\downarrow 34</math>)% Efavirenz: AUC: <math>\downarrow 18\%</math> (<math>\downarrow 10</math> bis <math>\downarrow 26</math>) <math>C_{max}</math>: <math>\downarrow 24\%</math> (<math>\downarrow 15</math> bis <math>\downarrow 32</math>) <math>C_{min}</math>: <math>\downarrow 10\%</math> (<math>\uparrow 1</math> bis <math>\downarrow 19</math>)% (CYP3A-Induktion durch Efavirenz)</p>	<p>Wenn Efavirenz und Telaprevir zusammen angewendet werden, sollte Telaprevir in einer Dosis von 1,125 mg alle 8 Stunden eingenommen werden.</p>
<p>Simeprevir/Efavirenz (150 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)</p>	<p>Simeprevir: AUC: <math>\downarrow 71\%</math> (<math>\downarrow 67</math> bis <math>\downarrow 74</math>) <math>C_{max}</math>: <math>\downarrow 51\%</math> (<math>\downarrow 46</math> bis <math>\downarrow 56</math>) <math>C_{min}</math>: <math>\downarrow 91\%</math> (<math>\downarrow 88</math> bis <math>\downarrow 92</math>) Efavirenz: AUC: <math>\leftrightarrow</math> <math>C_{max}</math>: <math>\leftrightarrow</math> <math>C_{min}</math>: <math>\leftrightarrow</math> Keine Auswirkung (<math>\leftrightarrow</math>) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von <math>\leq 20\%</math> oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von <math>\leq 25\%</math>. (CYP3A4-Enzyminduktion)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir mit Efavirenz führt zu signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von Simeprevir aufgrund von CYP3A-Induktion durch Efavirenz, was zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir mit Efavirenz wird nicht empfohlen.</p>
<b>Antibiotika</b>		
<p>Azithromycin/Efavirenz (600 mg Einmalgabe/400 mg einmal täglich)</p>	<p>Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.</p>
<p>Clarithromycin/Efavirenz (500 mg alle 12 Stunden/ 400 mg einmal täglich)</p>	<p>Clarithromycin: AUC: <math>\downarrow 39\%</math> (<math>\downarrow 30</math> bis <math>\downarrow 46</math>) <math>C_{max}</math>: <math>\downarrow 26\%</math> (<math>\downarrow 15</math> bis <math>\downarrow 35</math>)  Clarithromycin-14-hydroxymetabolit: AUC: <math>\uparrow 34\%</math> (<math>\uparrow 18</math> bis <math>\uparrow 53</math>) <math>C_{max}</math>: <math>\uparrow 49\%</math> (<math>\uparrow 32</math> bis <math>\uparrow 69</math>)  Efavirenz: AUC: <math>\leftrightarrow</math> <math>C_{max}</math>: <math>\uparrow 11\%</math> (<math>\uparrow 3</math> bis <math>\uparrow 19</math>) (CYP3A4-Induktion) Bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz und Clarithromycin entwickelten 46% der nicht-infizierten Probanden einen Ausschlag.</p>	<p>Die klinische Relevanz dieser Plasmaspiegeländerungen von Clarithromycin ist nicht bekannt. Alternativen zu Clarithromycin (z.B. Azithromycin) können in Erwägung gezogen werden. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
<p>Andere Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)/Efavirenz</p>	<p>Wechselwirkung nicht untersucht</p>	<p>Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.</p>
<b>Antimikrobielle Mittel</b>		
<p>Rifabutin/Efavirenz (300 mg einmal täglich/ 600 mg</p>	<p>Rifabutin: AUC: <math>\downarrow 38\%</math> (<math>\downarrow 28</math> bis <math>\downarrow 47</math>)</p>	<p>Bei gemeinsamer Anwendung mit Efavirenz sollte die tägliche Dosis</p>

einmal täglich)	<p><math>C_{max}</math>: ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46)  <math>C_{min}</math>: ↓ 45% (↓ 31 bis ↓ 56)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↓ 12% (↓ 24 bis ↑ 1)  (CYP3A4-Induktion)</p>	Rifabutin um 50% erhöht werden. Eine Verdoppelung der Rifabutindosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn Rifabutin 2-3-mal pro Woche in Kombination mit Efavirenz gegeben wird. Die klinische Auswirkung dieser Dosisanpassung wurde nicht ausreichend untersucht. Die individuelle Verträglichkeit und das virologische Ansprechen sollte bei dieser Dosisanpassung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	<p>Efavirenz:  AUC: ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 36)  <math>C_{max}</math>: ↓ 20% (↓ 11 bis ↓ 28)  <math>C_{min}</math>: ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46)  (CYP3A4- und CYP2B6-Induktion)</p>	Bei Anwendung mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr, kann eine Erhöhung der täglichen Efavirenzdosis auf 800 mg zu einer ähnlichen Efavirenz-Exposition führen wie die Einnahme der Tagesdosis von 600 mg ohne Rifampicin. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung für Rifampicin ist nicht erforderlich.
<b>Antimykotika</b>		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg alle 12 Stunden/ 600 mg einmal täglich)	<p>Itraconazol:  AUC: ↓ 39% (↓ 21 bis ↓ 53)  <math>C_{max}</math>: ↓ 37% (↓ 20 bis ↓ 51)  <math>C_{min}</math>: ↓ 44% (↓ 27 bis ↓ 58)  (Abnahme der Itraconazol-Konzentration: CYP3A4-Induktion)</p> <p>Hydroxyitraconazol:  AUC: ↓ 37% (↓ 14 bis ↓ 55)  <math>C_{max}</math>: ↓ 35% (↓ 12 bis ↓ 52)  <math>C_{min}</math>: ↓ 43% (↓ 18 bis ↓ 60)</p> <p>Efavirenz:  Keine klinisch relevante pharmakokinetische Änderung.</p>	Da für Itraconazol keine Dosisempfehlung gemacht werden kann, sollte eine andere antimykotische Behandlung in Betracht gezogen werden.
Posaconazol/Efavirenz (--/400 mg einmal täglich)	<p>Posaconazol:  AUC: ↓ 50%  <math>C_{max}</math>: ↓ 45%  (UDP-G-Induktion)</p>	Posaconazol und Efavirenz dürfen nur gemeinsam angewendet werden, wenn der Nutzen für den Patienten die Risiken überwiegt.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg zweimal täglich/ 400 mg einmal täglich)	<p>Voriconazol:  AUC: ↓ 77%  <math>C_{max}</math>: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 44%  <math>C_{max}</math>: ↑ 38%</p> <p>Voriconazol:  AUC: ↓ 7% (↓ 23 bis ↑ 13) *  <math>C_{max}</math>: ↑ 23% (↓ 1 bis ↑ 53) *</p>	Wenn Efavirenz zusammen mit Voriconazol gegeben wird, muss gleichzeitig die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden und die Efavirenzdosis muss um 50% reduziert werden, d.h. auf 300 mg einmal täglich. Bei Abbruch der Behandlung mit Voriconazol, sollte die
Voriconazol/Efavirenz (400 mg zweimal täglich/ 300 mg einmal täglich)		

	<p>Efavirenz:  AUC: ↑ 17% (↑ 6 bis ↑ 29) **  C<sub>max</sub>: ↔**  * vergleichbar mit 200 mg zweimal täglich allein  ** vergleichbar mit 600 mg einmal täglich allein  (kompetitive Hemmung des oxidativen Metabolismus)</p>	ursprüngliche Efavirenzosis wieder aufgenommen werden.
Fluconazol/Efavirenz (200 mg einmal täglich/ 400 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Ketoconazol und andere Imidazolantimykotika	Wechselwirkung nicht untersucht	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.
<b>Antimalariamittel</b>		
Artemether/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg Tablette, 6 Gaben zu je 4 Tabletten über 3 Tage/600 mg einmal täglich)	<p>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)</p>	Da verringerte Konzentrationen von Artemether, Dihydroartemisinin oder Lumefantrin zu einer verminderten Wirksamkeit gegen Malaria führen können, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz und Artemether/Lumefantrin-Tabletten zur Vorsicht geraten.
Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Efavirenz (250/100 mg Einzeldosis/600 mg einmal täglich)	<p>Atovaquon:  AUC: ↓ 75% (↓ 62 bis ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 bis ↓ 61)  Proguanil:  AUC: ↓ 43% (↓ 7 bis ↓ 65)  C<sub>max</sub>: ↔</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil mit Efavirenz sollte möglichst vermieden werden.
<b>ANTAZIDA</b>		
Aluminiumhydroxid-Magnesiumhydroxid-Simeticon-Antazid/Efavirenz (30 ml Einmalgabe/400 mg Einmalgabe) Famotidin/Efavirenz (40 mg Einmalgabe/400 mg Einmalgabe)	Weder Aluminium/Magnesiumhydroxid-Antazida noch Famotidin verändern die Resorption von Efavirenz	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens ändern, die Resorption von Efavirenz beeinflusst.
<b>ANTIPSYCHOTISCHE MITTEL</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg Einmalgabe/600 mg einmal täglich)	<p>Lorazepam:  AUC: ↑ 7% (↑ 1 bis ↑ 14)  C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 2 bis ↑ 32)  Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet.</p>	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIKOAGULANTIEN</b>		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen und Wirkungen von Warfarin oder Acenocoumarol werden möglicherweise durch Efavirenz gesteigert oder verringert.	Eine Dosisanpassung von Warfarin oder Acenocoumarol kann erforderlich sein.

<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin/Efavirenz (400 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	<p>Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 bis ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15 bis ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24 bis ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 bis ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15 bis ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41 bis ↓ 53) (Abnahme der Carbamazepin-Konzentrationen: CYP3A4-Induktion; Abnahme der Efavirenz-Konzentrationen: CYP3A4- und CYP2B6-Induktion) Steady-State-AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> des aktiven Carbamazepin-Epoxid-Metaboliten blieben unverändert. Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung höherer Dosen beider Arzneimittel.</p>	Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden. Eine andere antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden. Die Carbamazepin-Plasmaspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.
Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva, die CYP450-Isoenzym-Substrate sind	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz besteht die Möglichkeit der Senkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und anderer Antikonvulsiva, die CYP450-Isoenzym-Substrate sind.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Antikonvulsivum, das CYP450-Isoenzym-Substrat ist, sollte eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel des Antikonvulsivums durchgeführt werden.
Valproinsäure/Efavirenz (250 mg zweimal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz. Es sind begrenzte Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure besteht.	Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten müssen zur Kontrolle von Krampfanfällen überwacht werden.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Klinisch relevante Wechselwirkungen sind nicht zu erwarten, da Vigabatrin und Gabapentin ausschließlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden und es daher unwahrscheinlich ist, dass sie um dieselben metabolischen Enzymsysteme und Eliminationswege konkurrieren wie Efavirenz.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme ("Reuptake")-Inhibitoren (SSRIs)</b>		
Sertralin/Efavirenz (50 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	<p>Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 bis ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 29% (↓ 15 bis ↓ 40) C<sub>min</sub>: ↓ 46% (↓ 31 bis ↓ 58)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 6 bis ↑ 16) C<sub>min</sub>: ↔ (CYP3A4-Induktion)</p>	Eine Erhöhung der Sertralindosis sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Paroxetin/Efavirenz (20 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Fluoxetin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Da	Eine Dosisanpassung ist für

	Fluoxetin ein mit Paroxetin vergleichbares metabolisches Profil hat, d.h. einen stark inhibitorischen Effekt auf CYP2D6, sind für Fluoxetin gleichfalls keine Wechselwirkungen zu erwarten.	keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>NOREPINEPHRIN UND DOPAMIN-WIEDERAUFNAHME-INHIBITOREN</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg Einzeldosis (verzögerte Freisetzung)/600 mg einmal täglich]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 bis ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 bis ↑ 80) (CYP2B6-Induktion)	Erhöhungen der Bupropiondosis sollten entsprechend des klinischen Ansprechens vorgenommen werden, jedoch sollte die empfohlene Maximaldosis von Bupropion nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung für Efavirenz ist nicht erforderlich.
<b>ANTIHIISTAMINIKA</b>		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg Einmalgabe/ 600 mg einmal täglich)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 bis ↓ 30) Diese Änderungen werden als nicht klinisch relevant betrachtet.  Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>KARDIOVASKULÄR WIRKSAME SUBSTANZEN</b>		
<b>Kalziumkanalblocker</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 bis ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 bis ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 bis ↓ 75)  Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 bis ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 bis ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 bis ↓ 75)  N-monodesmethyl-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 bis ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52)  Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 bis ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 bis ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 bis ↑ 26) (CYP3A4-Induktion) Die Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter von Efavirenz wird nicht als klinisch relevant betrachtet.	Dosisanpassungen von Diltiazem sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diltiazem). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Kalziumkanalblocker, der Substrat für CYP3A4 ist, besteht die Möglichkeit der Senkung der Plasmakonzentrationen des Kalziumkanalblockers.	Dosisanpassungen des Kalziumkanalblockers sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Kalziumkanalblockers).

<b>LIPIDSENKENDE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 bis ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 bis ↓ 26)</p> <p>2-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 bis ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 bis ↓ 23)</p> <p>4-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 bis ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 bis ↓ 51)</p> <p>Gesamte aktive HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 bis ↓ 26)</p>	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Atorvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Atorvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	<p>Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 bis ↓ 57) C<sub>max</sub>: ↓ 18% (↓ 59 bis ↑ 12)</p>	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Pravastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 bis ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63 bis ↓ 79)</p> <p>Simvastatinsäure: AUC: ↓ 58% (↓ 39 bis ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32 bis ↓ 58)</p> <p>Gesamte aktive HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 60% (↓ 52 bis ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62% (↓ 55 bis ↓ 78)</p> <p>(CYP3A4-Induktion) Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin beeinträchtigte die Efavirenz-AUC- oder C<sub>max</sub>-Werte nicht.</p>	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Simvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Rosuvastatin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Rosuvastatin wird größtenteils unverändert über die Faeces ausgeschieden, weshalb eine Wechselwirkung mit Efavirenz nicht erwartet wird.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
<b>HORMONELLE KONTRAZEPTIVA</b>		
Oral: Ethinylestradiol + Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 8% (↑ 14 bis ↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 bis ↓ 67) C<sub>max</sub>: ↓ 46% (↓ 39 bis ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 82% (↓ 79 bis ↓ 85)</p>	Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).



	<p>Levonorgestrel (aktiver Metabolit):  AUC: ↓ 83% (↓ 79 bis ↓ 87)  C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 bis ↓ 83)  C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 bis ↓ 90)  (Metabolismusinduktion)</p> <p>Efavirenz: Keine klinisch relevante Wechselwirkung. Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist nicht bekannt.</p>	
<p>Injektion:  Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/Efavirenz  (150 mg i.m. Einzeldosis DMPA)</p>	<p>In einer dreimonatigen Wechselwirkungsstudie zeigten sich bei Patienten, die eine Efavirenzhaltige antiretrovirale Therapie erhielten, verglichen mit solchen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von MPA. Die Autoren einer anderen Studie kamen zu ähnlichen Resultaten, obwohl in dieser Studie die MPA-Plasmaspiegel eine höhere Variabilität aufwiesen. Entsprechend der Ovulationshemmung blieben in beiden Studien die Plasmaprogesteronspiegel für Patienten, die Efavirenz und DMPA erhielten, niedrig.</p>	<p>Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten muss zur Empfängnisverhütung eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).</p>
<p>Implantat: Etonogestrel/Efavirenz</p>	<p>Wechselwirkung nicht untersucht. Eine verminderte Exposition von Etonogestrel kann erwartet werden (CYP3A4-Induktion). Nach Markteinführung gab es gelegentlich Berichte über das Versagen von Kontrazeptiva, die Etonogestrel enthielten, bei mit Efavirenz behandelten Patienten.</p>	<p>Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).</p>
<p><b>IMMUNSUPPRESSIVA</b></p>		
<p>Durch CYP3A4 metabolisierte Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)/Efavirenz</p>	<p>Wechselwirkung nicht untersucht. Eine verminderte Exposition des Immunsuppressivums kann erwartet werden (CYP3A4-Induktion). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Immunsuppressiva die Efavirenz-Exposition nicht beeinflussen.</p>	<p>Dosisanpassungen des Immunsuppressivums können erforderlich sein. Eine engmaschige Überwachung der Immunsuppressiva-Konzentration für zumindest 2 Wochen (bis eine stabile Konzentration erreicht ist) wird bei Beginn oder Ende einer Behandlung mit Efavirenz empfohlen.</p>
<p><b>OPIOIDE</b></p>		
<p>Methadon/Efavirenz  (stabil eingestellt, 35-100 mg einmal täglich/ 600 mg einmal täglich)</p>	<p>Methadon:  AUC: ↓ 52% (↓ 33 bis ↓ 66)  C<sub>max</sub>: ↓ 45% (↓ 25 bis ↓ 59)  (CYP3A4-Induktion)</p> <p>In einer Studie mit HIV-infizierten Drogenabhängigen, die neben Efavirenz Methadon erhielten, zeigten sich erniedrigte Methadon-Plasmaspiegel und Anzeichen für einen Opiatentzug. Die Methadondosis wurde im Mittel um 22% erhöht, um die</p>	<p>Patienten sollten hinsichtlich ihrer Entzugserscheinungen überwacht und ihre Methadondosis sollte, falls notwendig, erhöht werden, um die Entzugserscheinungen zu lindern.</p>

	Entzugssymptome zu lindern.	
Buprenorphin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71%  Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Trotz der verringerten Exposition gegenüber Buprenorphin kam es bei keinem Patienten zu Entzugserscheinungen. Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin und Efavirenz ist eine Dosisanpassung möglicherweise nicht erforderlich.

<sup>a</sup> 90% Konfidenzintervalle, wenn nicht anders angegeben

<sup>b</sup> 95% Konfidenzintervalle

Andere Wechselwirkungen: Efavirenz bindet nicht an Cannabinoid-Rezeptoren. Bei nicht-infizierten und HIV-infizierten Personen, die Efavirenz einnahmen, wurde über falsch-positive Testergebnisse einiger Urintests zum Screening auf Cannabinoide berichtet. In solchen Fällen wird die Durchführung spezifischerer Testverfahren empfohlen wie z. B. Gaschromatographie/Massenspektrometrie.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Siehe nachstehend und Abschnitt 5.3. Efavirenz darf nicht während einer Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, die klinische Verfassung der Patientin erfordert eine derartige Behandlung. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich einem Schwangerschaftstest unterziehen, bevor sie die Therapie mit Efavirenz beginnen.

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

In Kombination mit anderen empfängnisverhütenden Methoden (wie zum Beispiel oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva, siehe Abschnitt 4.5) sollte immer eine Barrieremethode angewendet werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Efavirenz wird empfohlen, noch 12 Wochen lang nach Ende der Therapie mit Efavirenz geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.

##### Schwangerschaft

Retrospektiv wurden sieben Fälle mit Befunden, die denen von Neuralrohrdefekten einschließlich Meningomyelozele entsprachen, berichtet. Dabei erhielten alle Mütter Efavirenz-haltige Regimes (davon ausgenommen Efavirenz-haltige fixe Dosiskombinationen) im ersten Trimester. Zwei weitere Fälle (1 prospektiver und 1 retrospektiver) mit Neuralrohrdefekten einschließlich Meningomyelozele entsprechenden Befunden wurden nach Einnahme von fixen Dosiskombinationen aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet. Ein Kausalzusammenhang dieser Fälle mit der Anwendung von Efavirenz in Bezug auf die genannten Defekte wurde nicht nachgewiesen. Da Neuralrohrdefekte während den ersten 4 Wochen der fötalen Entwicklung auftreten (zu der Zeit, in der sich die Neuralrohre schließen), betrifft dieses potenzielle Risiko Frauen, die während des ersten Trimesters der Schwangerschaft gegenüber Efavirenz exponiert sind.

Bis Juli 2013 wurden dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“ (APR) prospektive Berichte von 904 Schwangerschaften gemeldet, während derer eine Exposition mit Efavirenz-haltigen Regimes im ersten Trimester stattfand und die zu 766 Lebendgeburten führten. Bei einem Kind wurde ein Neuralrohrdefekt festgestellt und die Häufigkeit und das Verteilungsmuster anderer Geburtsfehler waren ähnlich derer, die bei mit nicht-Efavirenz-haltigen Regimes exponierten Kindern und HIV-negativen Kontrollen auftraten. Die Häufigkeit eines Neuralrohrdefekts in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5-1 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten.

Missbildungen wurden bei Föten von mit Efavirenz behandelten Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

## Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Efavirenz in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Efavirenz Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Efavirenz unterbrochen werden. Zur Vermeidung einer HIV-Übertragung wird empfohlen, dass Frauen mit einer HIV-Infektion ihre Kinder auf keinen Fall stillen sollten.

## Fertilität

Der Einfluss von Efavirenz auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde nur mit Wirkstoffdosen untersucht, die mit einer vergleichbaren oder geringeren systemischen Wirkstoffexposition beim Menschen mit der empfohlenen Efavirenzdosis erreicht werden. In diesen Studien wurde durch Efavirenz das Paarungsverhalten oder die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 100 mg/kg zweimal täglich). Samen oder Nachkommen von behandelten männlichen Ratten wurden nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 200 mg zweimal täglich). Die Reproduktionsleistung der Nachkommen von weiblichen Ratten, denen Efavirenz verabreicht worden war, wurde nicht geschädigt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Efavirenz kann Schwindel, Konzentrationsstörungen und/oder Schläfrigkeit hervorrufen. Wenn diese Symptome auftreten, sollte den Patienten von der Ausübung potenziell gefährlicher Tätigkeiten wie der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Efavirenz wurde an über 9.000 Patienten untersucht. In einer Untergruppe von 1.008 erwachsenen Patienten in kontrollierten klinischen Studien, die täglich 600 mg Efavirenz in Kombination mit PIs und/oder NRTIs erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von mindestens mittlerem Schweregrad, die bei mindestens 5% der Patienten auftraten: Ausschlag (11,6%), Schwindel (8,5%), Übelkeit (8,0%), Kopfschmerzen (5,7%) und Müdigkeit (5,5%). Die ausgeprägtesten Nebenwirkungen mit Efavirenz sind Ausschläge und das Nervensystem betreffende Symptome. ZNS-Symptome beginnen gewöhnlich bald nach Therapiebeginn und bilden sich im Allgemeinen nach den ersten 2-4 Wochen zurück. Schwere Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, psychiatrische Nebenwirkungen einschließlich schwerer Depression, Tod durch Suizid und Psychose-ähnliche Störungen und Anfälle wurden bei Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, berichtet. Die Einnahme von Efavirenz mit dem Essen kann die Efavirenz-Exposition erhöhen und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Langzeit-Sicherheitsprofil von Therapieschemata, die Efavirenz enthielten, wurde in einer kontrollierten Studie (006) bewertet, in der Patienten Efavirenz + Zidovudin + Lamivudin (n = 412, mediane Dauer 180 Wochen), Efavirenz + Indinavir (n = 415, mediane Dauer 102 Wochen) oder Indinavir + Zidovudin + Lamivudin (n = 401, mediane Dauer 76 Wochen) erhielten. Es traten keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Langzeittherapie mit Efavirenz während dieser Studie auf.

#### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Efavirenz in der empfohlenen Dosierung in Kombinationstherapie (n = 1.008) wurden nachstehende Nebenwirkungen von mittlerem oder höherem Schweregrad berichtet, die (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) zumindest möglicherweise mit der Studientherapie in Verbindung stehen. Außerdem werden in Kursivschrift Nebenwirkungen angegeben, die nach

Markteinführung im Zusammenhang mit Efavirenz enthaltenden antiretroviralen Therapieregimen beobachtet wurden. Die aufgeführten Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig	Hypertriglyzeridämie*
Gelegentlich	Hypercholesterinämie*
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Abnormale Träume, Angstgefühl, Depression, Schlaflosigkeit*
Gelegentlich	Affektlabilität, Aggression, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzination, Manie, Paranoia, Psychose <sup>†</sup> , Suizidversuch, Suizidgedanken*
Selten	Wahnvorstellung <sup>‡</sup> , Neurose <sup>‡</sup> , vollendeter Suizid <sup>‡,*</sup>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	zerebellare Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen <sup>†</sup> , Konzentrationsstörung (3,6%), Schwindel (8,5%), Kopfschmerzen (5,7%), Somnolenz (2,0%)*
Gelegentlich	Unruhe, Amnesie, Ataxie, Koordinationsstörungen, Konvulsionen, abnormales Denken*, Tremor <sup>†</sup>
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Tinnitus <sup>†</sup> , Schwindel
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Flush <sup>†</sup>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Abdominale Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig	erhöhte Aspartataminotransferase (AST)*, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)*, erhöhte Gammaglutamyltransferase (GGT)*
Gelegentlich	Akute Hepatitis
Selten	Leberversagen <sup>‡,*</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr häufig	Hautausschlag (11,6%)*
Häufig	Pruritus
Gelegentlich	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom*
Selten	Photoallergische Dermatitis <sup>†</sup>
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Gelegentlich	Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig	Erschöpfung

\*; <sup>†</sup>; <sup>‡</sup> Siehe Abschnitt c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen für weitere Einzelheiten

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Information zur Beobachtung nach Markteinführung*

<sup>†</sup> Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert; die Häufigkeiten wurden jedoch anhand von Daten aus 16 klinischen Studien ermittelt (n = 3.969).

<sup>‡</sup> Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert, jedoch bei den mit Efavirenz behandelten Patienten in 16 klinischen Studien nicht als Arzneimittelbezogene Vorfälle berichtet. Die Häufigkeitskategorie "selten" wurde gemäß der "Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)" (rev. 2, Sept 2009) definiert auf Basis der

Annahme einer oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls von 0 Vorfällen bezogen auf die Anzahl der in diesen klinischen Studien mit Efavirenz behandelten Patienten (n = 3.969).

#### *Ausschlag*

In klinischen Studien traten bei 26% der mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten Hautausschläge auf, verglichen mit 17% der Patienten, die in den Kontrollgruppen behandelt wurden. Die Hautausschläge wurden bei 18% der mit Efavirenz behandelten Patienten für behandlungsbedingt gehalten. Schwere Ausschläge traten bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten auf, und 1,7% brachen die Therapie aufgrund des Ausschlages ab. Die Inzidenz für Erythema multiforme oder das Stevens-Johnson-Syndrom lag bei ca. 0,1%.

Bei den Hautausschlägen handelt es sich in der Regel um leichte bis mittelschwere makulopapulöse Exantheme, die innerhalb der ersten beiden Wochen der Therapie mit Efavirenz auftreten. Bei den meisten Patienten bessern sich diese Ausschläge bei fortgesetzter Therapie mit Efavirenz innerhalb eines Monats. Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit Efavirenz aufgrund eines Hautausschlages unterbrochen wurde, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Efavirenz erneut begonnen wird, ist die Anwendung geeigneter Antihistaminika und/oder Corticosteroide zu empfehlen.

Die Erfahrungen mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, sind begrenzt. Die Häufigkeiten eines rezidivierenden Hautausschlages nach einer Umstellung von Nevirapin auf Efavirenz, hauptsächlich basierend auf retrospektiven Kohortendaten aus der Fachliteratur, liegen im Bereich von 13 bis 18% und sind vergleichbar mit der Häufigkeit, die bei mit Efavirenz behandelten Patienten in klinischen Studien auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Psychiatrische Symptome*

Schwere, psychiatrische Nebenwirkungen sind bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. In kontrollierten Studien war die Häufigkeit von spezifisch schweren psychiatrischen Ereignissen wie folgt:

	Efavirenz-Schema (n = 1.008)	Kontrollschema (n = 635)
- schwere Depression	1,6%	0,6%
- Suizidgedanken	0,6%	0,3%
- nicht tödliche Suizidversuche	0,4%	0%
- aggressives Verhalten	0,4%	0,3%
- paranoide Reaktionen	0,4%	0,3%
- manische Reaktionen	0,1%	0%

Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schwerwiegenden, psychiatrischen Nebenwirkungen zu haben mit Häufigkeiten von 0,3% für manische Reaktionen bis zu Häufigkeiten von 2,0% jeweils für schwere Depressionen bzw. Suizidgedanken. Es hat auch Post-Marketing-Berichte zu Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen und Psychose-ähnliche Störungen gegeben.

#### *ZNS-Symptome*

In kontrollierten klinischen Studien waren häufig auftretende Nebenwirkungen unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen. ZNS-Symptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität traten bei 19% (schwer 2%) der Patienten im Vergleich zu 9% (schwer 1%) der Patienten der Kontrollgruppe auf. In klinischen Studien brachen 2% der mit Efavirenz behandelten Patienten die Therapie aufgrund solcher Symptome ab.

ZNS-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb des ersten Tages bzw. der ersten beiden Tage der Therapie auf und bilden sich im Allgemeinen innerhalb der ersten 2-4 Wochen zurück. In einer Studie mit nicht-infizierten Probanden wies ein repräsentatives ZNS-Symptom eine mittlere Zeit bis zum Eintreten von 1 Stunde nach der Einnahme und eine mittlere Dauer von 3 Stunden auf. ZNS-Symptome können häufiger auftreten, wenn Efavirenz zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Dies

könnte auf erhöhte Efavirenz-Plasmaspiegel zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme vor dem Schlafengehen scheint die Toleranz gegenüber diesen Symptomen zu verbessern und kann während der ersten Wochen der Therapie sowie bei Patienten empfohlen werden, die weiterhin unter diesen Symptomen leiden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduzierung oder die auf mehrere Dosen verteilte Einzelgabe hat sich nicht als vorteilhaft erwiesen.

Analysen der Langzeitbeobachtungsdaten zeigten, dass bei einer Therapie über 24 Wochen hinaus die Inzidenzen von erstmalig auftretenden Symptomen im Bereich des Nervensystems bei mit Efavirenz behandelten Patienten generell denen in der Kontrollgruppe ähnlich waren.

#### *Leberversagen*

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen, einschließlich Fälle von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder anderen erkennbaren Risikofaktoren, waren durch einen fulminanten Verlauf gekennzeichnet und führten in einigen Fällen bis zur Transplantation oder zum Tod.

#### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Osteonekrose*

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Laborwertabweichungen*

*Leberenzyme:* Anstiege von AST und ALT auf mehr als das 5-fache der Obergrenze des Normbereiches (ULN) wurden bei 3% von 1.008 mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten (5-8% nach Langzeittherapie in Studie 006) beobachtet. Ähnliche Erhöhungen waren bei mit Kontrollschemata behandelten Patienten zu beobachten (5% nach Langzeittherapie). GGT-Anstiege auf mehr als das 5-fache des ULN wurden bei 4% aller mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten und bei 1,5-2% der mit Kontrollschemata behandelten Patienten (7% der mit Efavirenz behandelten Patienten und 3% der Patienten der Kontrollgruppe nach Langzeittherapie) beobachtet. Vereinzelte GGT-Anstiege bei Patienten unter Efavirenz können auf eine Enzyminduktion hinweisen. In der Langzeitstudie (006) wurde in jedem Behandlungsarm 1% der Patienten vorzeitig aus der Studie genommen aufgrund von Funktionsstörungen der Leber und der Galle.

*Amylase:* Bei klinischen Studien wurde in einer Untergruppe mit 1.008 Patienten ein asymptomatischer Anstieg der Amylasespiegel im Serum festgestellt. Dieser Wert war mehr als 1,5-fach höher als der obere Grenzwert des Normbereichs für Amylase bei 10% der mit Efavirenz behandelten Patienten und bei 6% der Patienten, die mit Kontrollschemata behandelt wurden. Die klinische Signifikanz des asymptomatischen Anstieges des Amylasespiegels im Serum ist unbekannt.

#### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern waren generell mit denen Erwachsener vergleichbar. Ausschlag wurde bei Kindern häufiger (59 von 182 [32%] mit Efavirenz behandelten Kindern) und oft als

schwerwiegender berichtet als bei Erwachsenen (schwerer Ausschlag wurde bei 6 von 182 [3,3%] der Kinder berichtet). Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

#### Andere spezielle Patientengruppen

##### *Leberenzyme bei mit Hepatitis B oder C koinfizierten Patienten*

Im Datensatz der Langzeitstudie 006 waren beim Screening 137 der mit einem Efavirenz-haltigen Therapieregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 68 Wochen) und 84 der mit einem Kontrollregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 56 Wochen) seropositiv für Hepatitis B (positiv für Oberflächenantigen) und/oder C (positiv für Hepatitis-C-Antikörper). Unter diesen koinfizierten Patienten in der Studie 006 entwickelten 13% der Patienten in dem Efavirenz-Therapiearm einen Anstieg der AST um mehr als das 5-fache des ULN sowie 7% in der Kontrollgruppe. Einen Anstieg der ALT um mehr als das 5-fache des ULN entwickelten 20% der Patienten in dem Efavirenz-Therapiearm sowie 7% in der Kontrollgruppe. Von den koinfizierten Patienten brachen 3% derer, die mit Efavirenz behandelt wurden, und 2% in der Kontrollgruppe aufgrund von Leberfunktionsstörungen die Studie ab (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Einige Patienten, die versehentlich zweimal täglich 600 mg einnahmen, haben über verstärkte neurologische Symptome berichtet. Bei einem Patienten wurden unwillkürliche Muskelkontraktionen beobachtet.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Efavirenz sollte allgemeine, unterstützende Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten/der Patientin beinhalten. Aktivkohle kann zur Entfernung des nicht absorbierten Efavirenz angewendet werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efavirenz. Da Efavirenz stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass durch Dialyse signifikante Mengen aus dem Blut entfernt werden können.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor. ATC-Code: J05AG03

#### Wirkmechanismus

Efavirenz ist ein NNRTI von HIV-1. Efavirenz ist ein nichtkompetitiver Hemmer der Reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 und hemmt nicht signifikant die HIV-2-RT oder zelluläre DNA-Polymerasen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oder  $\delta$ ).

#### Antivirale Wirksamkeit

Die für eine 90- bis 95%ige Hemmung des Wildtyps oder Zidovudin-resistenter Labor- und klinischer Isolate *in vitro* erforderliche Konzentration von Efavirenz lag bei lymphoblastoiden Zelllinien,

peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und Makrophagen-/Monozytenkulturen im Bereich von 0,46 bis 6,8 nM.

### Resistenz

Die Wirksamkeit von Efavirenz in der Zellkultur gegen Virusvarianten mit Aminosäuresubstitutionen an Positionen 48, 108, 179, 181 oder 236 in der RT oder Varianten mit Aminosäuresubstitutionen in der Protease war der bei Virusstämmen des Wildtyps beobachteten ähnlich. Die Einzelsubstitutionen, die zur höchsten Resistenz gegen Efavirenz in der Zellkultur führten, entsprechen einer Leucin-in-Isoleucin-Umwandlung an Position 100 (L100I, eine 17- bis 22-fache Resistenz) und einer Lysin-in-Asparagin-Umwandlung an Position 103 (K103N, eine 18- bis 33-fache Resistenz). Bei zusätzlichen anderen Aminosäuresubstitutionen in der RT wurde ein über 100-facher Empfindlichkeitsverlust gegen K103N-exprimierende HIV-Varianten beobachtet.

Während klinischer Studien mit Efavirenz in Kombination mit Indinavir oder Zidovudin und Lamivudin erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Viruslast-Rebound. Diese Mutation wurde in 90% der mit Efavirenz behandelten Patienten mit virologischem Versagen beobachtet. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Das mit Resistenz gegen Efavirenz in Zusammenhang stehende Aminosäuresubstitutionsmuster der RT trat unabhängig von den anderen in Kombination mit Efavirenz angewendeten antiviralen Arzneimitteln auf.

### *Kreuzresistenz*

Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTIs zu einem Empfindlichkeitsverlust führt. Zwei von drei untersuchten Delavirdin-resistenten klinischen Isolaten wiesen eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz auf und enthielten die K103N-Substitution. Ein drittes Isolat, das eine Substitution an Position 236 der RT trug, war nicht kreuzresistent gegen Efavirenz.

Aus PBMC gewonnene Virusisolate von an klinischen Studien mit Efavirenz teilnehmenden Patienten, die Anzeichen eines Behandlungsversagens (Viruslast-Rebound) zeigten, wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber NNRTI untersucht. 13 Isolate, die zuvor als resistent gegen Efavirenz charakterisiert wurden, waren ebenfalls gegen Nevirapin und Delavirdin resistent. Es wurde festgestellt, dass fünf dieser NNRTI-resistenten Isolate K103N oder eine Valin-zu-Isoleucin-Substitution an Position 108 (V108I) in der RT aufwiesen. Drei nach dem Behandlungsversagen mit Efavirenz getestete Isolate blieben in der Zellkultur gegen Efavirenz empfindlich und waren auch gegenüber Nevirapin und Delavirdin empfindlich.

Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und PIs ist aufgrund der verschiedenen beteiligten Zielenzyme gering. Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und NRTIs ist aufgrund der verschiedenen Bindungsorte am Zielenzym und des Wirkmechanismus gering.

### Klinische Wirksamkeit

Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt mit CD4-Zahlen von  $< 50$  Zellen/mm<sup>3</sup> oder mit PI oder NNRTI vorbehandelten Patienten, nicht in kontrollierten Studien untersucht. Die anhand kontrollierter Studien gewonnenen klinischen Erfahrungen mit Kombinationen, einschließlich Didanosin oder Zalcitabin, sind begrenzt.

In zwei kontrollierten Studien (006 und ACTG 364) von ca. einjähriger Dauer mit Efavirenz in Kombination mit NRTIs und/oder PIs wurden die Verringerung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze des Assays und erhöhte CD4-Lymphozytenzahlen an antiretroviral unbehandelten und NRTI-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten aufgezeigt. Die Studie 020 ergab bei den NRTI-vorbehandelten Patienten eine vergleichbare Wirkung über 24 Wochen. In diesen Studien betrug die Dosis von Efavirenz einmal täglich 600 mg; die Dosis von Indinavir, wenn es mit Efavirenz angewendet wurde, war alle 8 Stunden 1.000 mg und wenn es ohne Efavirenz eingesetzt wurde, alle



8 Stunden 800 mg. Die Dosis von Nelfinavir lag bei dreimal täglich 750 mg. Die Standarddosen der NRTIs wurden in jeder dieser Studien alle 12 Stunden gegeben.

*Studie 006*, eine randomisierte, unverblindete Studie, verglich Efavirenz + Zidovudin + Lamivudin oder Efavirenz + Indinavir mit Indinavir + Zidovudin + Lamivudin bei 1.266 Patienten mit dem Einschlusskriterium, dass sie zu Studienbeginn nicht mit Efavirenz, Lamivudin, NNRTI oder PI vorbehandelt waren. Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 341 Zellen/mm<sup>3</sup>, und im Durchschnitt betrug die HIV-RNA 60.250 Kopien/ml. Die Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006, bezogen auf eine Subgruppe von 614 Patienten, die für mindestens 48 Wochen an der Studie teilnahmen, sind Tabelle 2 zu entnehmen. In der Analyse der Ansprechraten (die Analyse der Patienten, die die Studien nicht abgeschlossen haben (*Non-completers*), entspricht der Therapieversager-Analyse [NC = F]) wurde bei Patienten, die aus irgendwelchen Gründen die Studie vorzeitig abbrachen oder bei denen eine HIV-RNA-Messung fehlte, der entweder eine Messung vorausging oder eine Messung folgte, die über der quantifizierten Analysengrenze lag, an den fehlenden Zeitpunkten angenommen, dass sie eine HIV-RNA von über 50 oder über 400 Kopien/ml aufweisen.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006

Behandlungs-Schemata <sup>d</sup>	n	Ansprechraten (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA		Mittlere Änderung im Vergleich zu den <i>Baseline</i> -CD4-Zellzahlen Zellen/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> ) 48 Wochen
		< 400 Kopien/ml (95% KI <sup>b</sup> )	< 50 Kopien/ml (95% KI <sup>b</sup> )	
		48 Wochen	48 Wochen	
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, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (*Non-completer*) = Therapieversager.

<sup>b</sup> KI, Konfidenzintervall.

<sup>c</sup> S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes.

<sup>d</sup> EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir.

Die Langzeitergebnisse über 168 Wochen der Studie 006 (160 Patienten vollendeten die Studie unter EFV+IDV-Therapie, 196 Patienten unter EFV+ZDV+3TC-Therapie, und 127 Patienten unter IDV+ZDV+3TC-Therapie) lassen auf das Anhalten der Wirksamkeit bezogen auf die Prozentsätze der Patienten mit < 400 Kopien/ml HIV-RNA sowie < 50 Kopien/ml HIV-RNA und bezogen auf die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl im Vergleich zum Ausgangswert schließen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den Studien ACTG 364 und 020 sind in Tabelle 3 dargestellt. In der Studie ACTG 364 wurden 196 Patienten aufgenommen, die mit NRTIs, aber nicht mit PIs oder NNRTIs vorbehandelt waren. In der Studie 020 wurden 327 Patienten aufgenommen, die mit NRTIs, aber nicht mit PIs oder NNRTIs vorbehandelt waren. Die Ärzte durften die NRTI-Schemata ihrer Patienten nach Aufnahme in die Studie umstellen. Die Ansprechraten waren am höchsten bei den Patienten, bei denen die NRTIs umgestellt wurden.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse für Studien ACTG 364 und 020

Studiennummer/ Behandlungssche- mata <sup>b</sup>	n	Ansprechraten (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA				Mittlere Änderung im Vergleich zu den <i>Baseline</i> -CD4-Zellzahlen Zellen/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>d</sup> )	
		%	(95% KI <sup>c</sup> )	%	(95% KI <sup>c</sup> )		
Studie ACTG 364 48 Wochen EFV + NFV +	65	< 500 Kopien/ml		< 50 Kopien/ml		107	(17,9)
		70	(59, 82)	---	---		

Studiennummer/ Behandlungssche- mata <sup>b</sup>	n	Ansprechraten (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA				Mittlere Änderung im Vergleich zu den Baseline-CD4-Zellzahlen	
		%	(95% KI <sup>c</sup> )	%	(95% KI <sup>c</sup> )	Zellen/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
<b>NRTIs</b>							
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020		< 400 Kopien/ml		< 50 Kopien/ml			
24 Wochen							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (*Non-completer*) = Therapieversager.

<sup>b</sup> EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir; NRTI, nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NFV, Nelfinavir.

<sup>c</sup> KI, Konfidenzintervall für den Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen.

<sup>d</sup> S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes.

---, nicht durchgeführt.

### *Kinder und Jugendliche*

In der offenen Studie AI266922 wurden die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Wirksamkeit von Efavirenz in Kombination mit Didanosin und Emtricitabin bei antiretroviral-naiven und -erfahrenen Kindern und Jugendlichen untersucht. Siebenunddreißig Patienten im Alter von 3 Monaten bis 6 Jahren (Median 0,7 Jahre) wurden mit Efavirenz behandelt. Zu Studienbeginn lag die mediane Plasma-HIV-1-RNA bei 5,88 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mediane CD4+-Zellzahl lag bei 1.144 Zellen/mm<sup>3</sup> und der mediane CD4+-Prozentsatz lag bei 25%. Die mediane Zeit auf Studientherapie lag bei 132 Wochen; 27% der Patienten hörten vor Woche 48 auf. Nach einer ITT-Analyse lag der Gesamtanteil von Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml und < 50 Kopien/ml bei 57% (21/37) bzw. 46% (17/37) in Woche 48. Die mediane Erhöhung der CD4+-Zellzahl seit Studienbeginn lag in Woche 48 bei 215 Zellen/mm<sup>3</sup> und die mediane Erhöhung des CD4+-Prozentsatzes lag bei 6%.

In der offenen Studie PACTG 1021 wurden die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Wirksamkeit von Efavirenz in Kombination mit Didanosin und Emtricitabin bei antiretroviral-naiven Kindern und Jugendlichen untersucht. Dreiundvierzig Patienten im Alter von 3 Monaten bis 21 Jahren (Median 9,6 Jahre) wurden mit Efavirenz behandelt. Zu Studienbeginn lag die mediane Plasma-HIV-1-RNA bei 4,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mediane CD4+-Zellzahl lag bei 367 Zellen/mm<sup>3</sup> und der mediane CD4+-Prozentsatz lag bei 18%. Die mediane Zeit auf Studientherapie lag bei 181 Wochen; 16% der Patienten hörten vor Woche 48 auf. Nach einer ITT-Analyse lag der Gesamtanteil von Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml und < 50 Kopien/ml bei 77% (33/43) bzw. 70% (30/43) in Woche 48. Die mediane Erhöhung der CD4+-Zellzahl seit Studienbeginn lag in Woche 48 bei 238 Zellen/mm<sup>3</sup> und die mediane Erhöhung des CD4+-Prozentsatzes lag bei 13%.

In der offenen Studie PACTG 382 wurden die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Wirksamkeit von Efavirenz in Kombination mit Nelfinavir und einem NRTI bei antiretroviral-naiven und NRTI-erfahrenen Kindern und Jugendlichen untersucht. 102 Patienten im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren (Median 5,7 Jahre) wurden mit Efavirenz behandelt. 87% der Patienten hatten zuvor eine antiretrovirale Therapie erhalten. Zu Studienbeginn lag die mediane Plasma-HIV-1-RNA bei 4,57 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mediane CD4+-Zellzahl lag bei 755 Zellen/mm<sup>3</sup> und der mediane CD4+-Prozentsatz lag bei 30%. Die mediane Zeit auf Studientherapie lag bei 118 Wochen; 25% der Patienten hörten vor Woche 48 auf. Nach einer ITT-Analyse lag der Gesamtanteil von Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml und < 50 Kopien/ml bei 57% (58/102) bzw. 43% (44/102) in Woche 48. Die mediane Erhöhung der CD4+-Zellzahl seit Studienbeginn lag in Woche 48 bei 128 Zellen/mm<sup>3</sup> und die mediane Erhöhung des CD4+-Prozentsatzes lag bei 5%.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bei nicht-infizierten Probanden wurden 5 Stunden nach Anwendung oraler Einzeldosen von 100 mg bis 1.600 mg Plasmaspitzenkonzentrationen von Efavirenz von 1,6-9,1  $\mu\text{M}$  erreicht. Dosisabhängige Anstiege von  $C_{\text{max}}$  und AUC wurden für Dosen bis zu 1.600 mg beobachtet; die Anstiege waren nicht proportional, was auf eine verminderte Resorption bei höheren Dosen hinweist. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentrationen (3-5 Stunden) veränderte sich nach mehrfacher Dosierung nicht. *Steady-State*-Plasmakonzentrationen wurden innerhalb von 6-7 Tagen erreicht.

Bei HIV-infizierten Patienten waren die mittleren  $C_{\text{max}}$ -,  $C_{\text{min}}$ - und AUC-Werte mit Tagesdosen von 200 mg, 400 mg und 600 mg im *Steady-State* linear. Bei 35 Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz erhielten, lag der Wert von  $C_{\text{max}}$  im *Steady-State* bei  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [Mittelwert  $\pm$  S.D. (% C.V.)], der Mittelwert von  $C_{\text{min}}$  im *Steady-State* bei  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) und der AUC-Wert bei  $184 \pm 73 \mu\text{M h}$  (40%).

### Nahrungseffekte

Im Vergleich zu Fastenbedingungen stiegen die AUC- und  $C_{\text{max}}$ -Werte einer Einzeldosis von 600 mg Efavirenz Filmtabletten bei nicht-infizierten Probanden um 28% (90% KI: 22-33%) bzw. 79% (90% KI: 58-102%) an, wenn sie mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

### Verteilung

Efavirenz wird stark an menschliche Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden (ca. 99,5-99,75%). Bei HIV-1-infizierten Patienten ( $n = 9$ ), die mindestens einen Monat lang einmal täglich 200 bis 600 mg Efavirenz erhielten, lagen die Liquorkonzentrationen im Bereich von 0,26 bis 1,19% (Mittelwert 0,69%) der entsprechenden Plasmakonzentration. Dieser Anteil ist circa um das 3-fache höher als die nicht an Protein gebundene (freie) Efavirenz-Fraktion in Plasma.

### Biotransformation

Studien an Menschen und *in vitro* mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Efavirenz hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-System zu hydroxylierten Metaboliten mit anschließender Glucuronidierung dieser hydroxylierten Metaboliten metabolisiert wird. Diese Metaboliten sind im Wesentlichen gegen HIV-1 inaktiv. Die *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2B6 die wichtigsten für den Abbau von Efavirenz verantwortlichen Isozyme sind und dass Efavirenz die P450-Isozyme 2C9, 2C19 und 3A4 hemmt. In *In-vitro*-Studien hemmte Efavirenz CYP2E1 nicht. CYP2D6 und CYP1A2 hemmte es nur bei Konzentrationen, die weit über den in klinischer Anwendung erreichten Konzentrationen lagen.

Der Efavirenz-Plasmaspiegel kann bei Patienten mit der homozygot vererbten genetischen Variante G516T des CYP2B6-Isoenzym erhöht sein. Die klinischen Auswirkungen dieses Zusammenhangs sind nicht bekannt. Die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen, die mit Efavirenz in Zusammenhang gebracht werden, häufiger auftreten oder schwerwiegender verlaufen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Efavirenz durch die Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 seinen eigenen Metabolismus induziert, was für einige Patienten klinisch relevant sein könnte. Bei nicht-infizierten Probanden führten Mehrfachdosen von 200-400 mg/Tag über 10 Tage zu einer geringeren Akkumulation als erwartet (um 22-42% niedriger) und einer kürzeren terminalen Halbwertszeit verglichen mit der Halbwertszeit nach Gabe der Einzeldosis (siehe unten). Efavirenz induziert auch UGT1A1. Die Exposition von Raltegravir (ein UGT1A1-Substrat) wird durch die Anwesenheit von Efavirenz reduziert (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 1). Obwohl *in-vitro*-Daten zeigen, dass Efavirenz die Enzyme CYP2C9 und CYP2C19 hemmt, wurden *in vivo* widersprüchliche Berichte von erhöhter und

erniedrigter Substratkonzentration bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz bekannt. Die endgültige Auswirkung, der Nettoeffekt, einer gleichzeitigen Einnahme ist unklar.

### Elimination

Efavirenz besitzt eine relativ lange terminale Halbwertszeit von mindestens 52 Stunden nach Einzeldosen und 40-55 Stunden nach Mehrfachdosen. Ungefähr 14-34% der radioaktiv markierten Efavirenzdosis wurden im Harn wieder gefunden, und weniger als 1% der Dosis wurde im Harn als unverändertes Efavirenz ausgeschieden.

### Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie war bei dem einzigen Patienten, der an einer schweren Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) litt, die Halbwertszeit verdoppelt und wies auf ein viel größeres Anreicherungspotenzial hin. Eine Mehrfachdosisstudie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Patienten mit leichter Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation A) im Vergleich zur Kontrolle. Die Daten waren nicht ausreichend um festzustellen, ob eine mittelschwere oder schwere Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation B oder C) die Pharmakokinetik von Efavirenz beeinträchtigt.

### Geschlecht, Rasse und ältere Patienten

Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass Frauen sowie Patienten, die aus der asiatischen Region und von den pazifischen Inseln stammen, gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen dennoch keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden. Bei älteren Patienten wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

### Kinder und Jugendliche

Bei 49 Kindern, die Efavirenz in einer Dosis erhielten, die 600 mg entspricht (die Dosis wurde bezogen auf das Körpergewicht entsprechend der errechneten Körpergröße angepasst), betrug  $C_{max}$  im *Steady-State* 14,1  $\mu\text{M}$ ,  $C_{min}$  im *Steady-State* 5,6  $\mu\text{M}$  und AUC 216  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . Die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Kindern war ähnlich der von Erwachsenen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Efavirenz war in den konventionellen Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen.

Efavirenz induzierte bei Ratten fetale Resorptionen. Bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Zynomolgus-Affen, die Dosen erhielten, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, wurden Fehlbildungen beobachtet. Aneenzephalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet. Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet.

Bei Zynomolgus-Affen, die für ein Jahr oder länger Efavirenz in einer Dosis erhielten, die zu mittleren AUC-Werten führten, die etwa um das 2-fache über denen lagen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis auftraten, wurde eine Gallengangshyperplasie beobachtet. Die Gallengangshyperplasie entwickelte sich nach Beendigung der Behandlung zurück. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die für ein Jahr oder länger Efavirenz in Dosierungen erhielten, die zu 4- bis 13-fach höheren Plasma-AUC-Werten führten, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kanzerogenitätsstudien zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, aber nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potenzielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt.

Kanzerogenitätsstudien an männlichen Mäusen und männlichen und weiblichen Ratten waren negativ. Während das kanzerogene Potenzial beim Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass der klinische Nutzen von Efavirenz das potenzielle Kanzerogenitätsrisiko beim Menschen aufwiegt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kern

Mikrokristalline Cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumdodecylsulfat  
Natriumstärkeglycolat (Typ A)  
Poloxamer 407  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose 6 cP (HPMC 2910)  
Lactose-Monohydrat  
Titandioxid  
Macrogol/PEG 3350  
Triacetin 3  
Eisenoxid gelb

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer, undurchsichtiger PVC/PVdC-Aluminium- oder Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen im Umkarton mit 30 oder 90 Filmtabletten.

30 x 1 Filmtabletten in weißen, undurchsichtigen PVC/PVdC-Aluminium- oder perforierten Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

90 x 1 Filmtabletten in weißen, undurchsichtigen, perforierten PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Mehrfachpackung (Bündelpackung), die 90 Filmtabletten (3 Packungen mit jeweils 30 x 1 Filmtablette) in weißen, undurchsichtigen PVC/PVdC-Aluminium- oder perforierten Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen enthält.

Mehrfachpackung (Umkarton), die 90 Filmtabletten (3 Packungen mit jeweils 30 x 1 Filmtablette) in weißen, undurchsichtigen PVC/PVdC-Aluminium- oder perforierten Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/742/001-011

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Januar 2012

Datum der letzten Verlängerung: 09. September 2016

#### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG MIT <30><30 x 1><90><90 x 1> EFAVIRENZ TEVA  
600 mg FILMTABLETTEN

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten  
Efavirenz

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält auch Lactose-Monohydrat. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten  
30 x 1 Filmtablette  
90 x 1 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – Blisterpackung PVC/PVdC/Alu)  
EU/1/11/742/002 (30 – Blisterpackung PVC/PVdC/Alu)  
EU/1/11/742/003 (90 – Blisterpackung PVC/PVdC/Alu)  
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – Blisterpackung Alu/Alu)  
EU/1/11/742/007 (30 – Blisterpackung Alu/Alu)  
EU/1/11/742/008 (90 – Blisterpackung Alu/Alu)  
EU/1/11/742/011 (90 x 1 – Blisterpackung PVC/PVdC/Alu)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERES BÜNDELETIKETT FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 90 (3 PACKUNGEN MIT JEWEILS 30 x 1 FILMTABLETTE) - MIT BLUE BOX**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten  
Efavirenz

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Die Tablette enthält auch Lactose-Monohydrat. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 90 (3 Packungen mit jeweils 30 x 1) Filmtabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/742/004 (Mehrfachpackung als Bündelpackung – Blisterpackung PVC/PVdC/Alu)  
EU/1/11/742/009 (Mehrfachpackung als Bündelpackung – Blisterpackung Alu/Alu)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNGEN MIT 90 (3 PACKUNGEN MIT JEWEILS 30 x 1 FILMTABLETTE) - MIT BLUE BOX**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten  
Efavirenz

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Die Tablette enthält auch Lactose-Monohydrat. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 90 (3 Packungen mit jeweils 30 x 1) Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/742/005 (Mehrfachpackung im Umkarton – Blisterpackung PVC/PVdC/Alu)  
EU/1/11/742/010 (Mehrfachpackung im Umkarton – Blisterpackung Alu/Alu)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**EINZELPACKUNGEN EINER MEHRFACHPACKUNG MIT 90 (3 PACKUNGEN MIT JEWEILS 30 x 1 FILMTABLETTE) - OHNE BLUE BOX**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten  
Efavirenz

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Die Tablette enthält auch Lactose-Monohydrat. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 x 1 Filmtablette. Einzelpackungen einer Multipackung können nicht separat verkauft werden.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/742/001 (30 X 1 – Blisterpackung PVC/PVdC/Alu)  
EU/1/11/742/006 (30 X 1 – Blisterpackung Alu/Alu)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMTABLETTE: ETIKETT FÜR BLISTERPACKUNGSFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten  
Efavirenz

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten

Efavirenz

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Efavirenz Teva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Efavirenz Teva beachten?
3. Wie ist Efavirenz Teva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Efavirenz Teva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Efavirenz Teva und wofür wird es angewendet?**

Efavirenz Teva, das den Wirkstoff Efavirenz enthält, gehört zu einer Klasse antiretroviraler Arzneimittel, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um ein **Arzneimittel gegen Retroviren, das die Infektion mit humanem Immundefizienzvirus (HIV-1) bekämpft**, indem es die Virusmenge im Blut verringert. Es ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren vorgesehen.

Ihr Arzt hat Ihnen Efavirenz Teva verschrieben, weil Sie HIV-infiziert sind. In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen, verringert Efavirenz Teva die Virusmenge im Blut. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko verringern, Krankheiten zu entwickeln, die im Zusammenhang mit der HIV-Infektion stehen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Efavirenz Teva beachten?**

**Efavirenz Teva darf NICHT eingenommen werden,**

- **wenn Sie** allergisch gegen Efavirenz oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.**
- **wenn Sie gegenwärtig eines oder mehrere der folgenden Medikamente einnehmen:**
  - **Astemizol oder Terfenadin** (Mittel zur Behandlung von allergischen Symptomen)
  - **Bepriidil** (Mittel zur Behandlung von Herzerkrankungen)
  - **Cisaprid** (Mittel zur Behandlung von Sodbrennen)
  - **Ergotalkaloide** (zum Beispiel Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergonovin und Methylegonovin) (Mittel zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerzen)
  - **Midazolam oder Triazolam** (Schlafmittel)
  - **Pimozid** (Mittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen)
  - **Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)** (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)

**Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel mit Efavirenz Teva könnte schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen oder die Wirkung von Efavirenz Teva beeinträchtigen.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Efavirenz Teva einnehmen.

- **Efavirenz Teva muss zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die gegen das HI-Virus wirken.** Wenn die Behandlung mit Efavirenz Teva begonnen wird, weil Ihre gegenwärtige Therapie die Vermehrung des Virus nicht verhindern konnte, müssen Sie gleichzeitig mit der Einnahme eines anderen Arzneimittels beginnen, das Sie bisher noch nicht angewendet haben.
- Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel kann Ihre HIV-Infektion nicht heilen, und Sie können auch weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit der HIV-Erkrankung bekommen.
- Sie müssen während der Einnahme von Efavirenz Teva in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Informieren Sie Ihren Arzt:**
  - **wenn es in Ihrer Krankengeschichte psychische Erkrankungen**, einschließlich Depressionen, oder Drogen- oder Alkoholmissbrauch gibt. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie sich depressiv fühlen oder wenn Sie Selbstmordgedanken oder abnormale Gedanken haben (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).
  - **wenn in Ihrer Krankengeschichte Konvulsionen (Krampfanfälle oder krampfartige Zuckungen) aufgetreten sind**, oder wenn Sie momentan mit krampflösenden Medikamenten wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin behandelt werden. Falls Sie solche Medikamente einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Konzentration der krampflösenden Medikamente in Ihrem Blut prüfen, um sicherzustellen, dass ihre Wirkung während der Einnahme von Efavirenz Teva nicht beeinträchtigt ist. Eventuell gibt Ihnen Ihr Arzt auch ein anderes krampflösendes Mittel.
  - **wenn Sie in Ihrer Krankengeschichte eine Lebererkrankung hatten, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis.** Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, besteht ein höheres Risiko für schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Leberprobleme. Ihr Arzt wird eventuell Bluttests durchführen, um die Funktion Ihrer Leber zu prüfen oder Sie möglicherweise auf ein anderes Arzneimittel umstellen. **Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden, dürfen Sie Efavirenz Teva nicht einnehmen** (siehe Abschnitt 2, *Efavirenz Teva darf nicht eingenommen werden*).
- **Wenn Sie mit der Einnahme von Efavirenz Teva begonnen haben, achten Sie auf:**
  - **Anzeichen von Schwindel/Benommenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen oder abnormale Träume.** Diese Nebenwirkungen können in den ersten 1 oder 2 Behandlungstagen auftreten und verschwinden meist wieder nach den ersten 2 bis 4 Wochen.
  - **Anzeichen von Hautausschlag.** Wenn Sie Anzeichen eines schweren Hautausschlags mit Blasenbildung oder Fieber bemerken, brechen Sie die Einnahme von Efavirenz Teva ab, und informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenn bei Ihnen bereits bei der Einnahme eines anderen NNRTI ein Hautausschlag aufgetreten ist, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko, dass Sie auch auf Efavirenz Teva mit einem Hautausschlag reagieren.
  - **Anzeichen einer Entzündung oder Infektion.** Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu

bekämpfen, die möglicherweise bereits ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, kann es zu einer Knochenkrankung namens Osteonekrose kommen (Absterben von Knochengewebe aufgrund einer Durchblutungsstörung des Knochens). Die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Unterdrückung der Immunreaktion (Immunsuppression) und ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) sind einige der vielen möglichen Risikofaktoren für eine Entwicklung dieser Krankheit. Anzeichen einer Osteonekrose sind steife, schmerzende Gelenke (insbesondere Hüfte, Knie und Schulter) sowie Bewegungseinschränkungen. Wenn Sie eines dieser Symptome feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

## **Kinder und Jugendliche**

Efavirenz Teva Filmtabletten werden bei Kindern unter 3 Jahren oder einem Körpergewicht unter 40 kg nicht empfohlen.

### **Einnahme von Efavirenz Teva zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Mit bestimmten Arzneimitteln dürfen Sie Efavirenz Teva nicht einnehmen.** Eine Liste dieser Mittel finden Sie zu Beginn von Abschnitt 2 unter *Efavirenz Teva darf nicht eingenommen werden*. Dazu zählen einige häufig verwendete Medikamente und ein pflanzliches Mittel (Johanniskraut), mit denen schwerwiegende Wechselwirkungen auftreten können.

**Informieren Sie Ihren Arzt,** Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Efavirenz Teva kann Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, einschließlich pflanzliche Zubereitungen wie *Ginkgo-biloba*-Extrakte, haben. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf die Menge an Efavirenz Teva oder anderen Medikamenten in Ihrem Blut. Dies kann die Wirkung der Medikamente beeinträchtigen oder eventuelle Nebenwirkungen verstärken. In manchen Fällen muss der Arzt möglicherweise die Dosierung ändern oder den Blutspiegel des jeweiligen Medikaments prüfen. **Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Mittel einnehmen:**

- **Andere Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion:**
  - Protease-Inhibitoren: Darunavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, mit Ritonavir verstärktes Atazanavir, Saquinavir oder Fosamprenavir/Saquinavir. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihnen ein anderes Medikament zu verschreiben oder die Dosis der Protease-Inhibitoren zu ändern.
  - Maraviroc
  - die Kombinationstablette, die Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir enthält, darf nicht zusammen mit Efavirenz Teva eingenommen werden, außer es wird Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen, da dieses Arzneimittel Efavirenz, den aktiven Wirkstoff von Efavirenz Teva, enthält.

- **Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus:** Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir.
- **Medikamente zur Behandlung von bakteriellen Infektionen**, einschließlich Tuberkulose und AIDS-bedingtem Mycobacterium-avium-Komplex: Clarithromycin, Rifabutin, Rifampicin. Ihr Arzt wird möglicherweise in Erwägung ziehen, Ihre Dosis zu ändern oder Ihnen ein anderes Antibiotikum zu geben. Zusätzlich kann Ihnen Ihr Arzt eventuell eine höhere Dosis Efavirenz Teva verordnen.
- **Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen (Antimykotika):**
  - Voriconazol. Efavirenz Teva kann die Menge an Voriconazol in Ihrem Blut verringern, und durch Voriconazol wiederum kann sich die Menge an Efavirenz in Ihrem Blut erhöhen. Wenn Sie diese beiden Medikamente zusammen einnehmen, muss die Voriconazol-Dosis erhöht und die Efavirenz-Dosis verringert werden. Fragen Sie vorher unbedingt bei Ihrem Arzt nach.
  - Itraconazol. Efavirenz Teva kann die Menge an Itraconazol in Ihrem Blut verringern.
  - Posaconazol. Efavirenz Teva kann die Menge an Posaconazol in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Malaria:**
  - Artemether/Lumefantrin: Efavirenz Teva kann die Menge an Artemether/Lumefantrin in Ihrem Blut verringern.
  - Atovaquon/Proguanil: Efavirenz Teva kann die Menge an Atovaquon/Proguanil in Ihrem Blut verringern.
- **Medikamente zur Behandlung von Krämpfen/Krampfanfällen (Antikonvulsiva):** Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital. Efavirenz Teva kann die Menge an krampflösendem Mittel in Ihrem Blut verringern oder erhöhen. Carbamazepin kann möglicherweise die Wirkung von Efavirenz Teva beeinträchtigen. Eventuell muss Ihnen Ihr Arzt auch ein anderes krampflösendes Mittel geben.
- **Medikamente zur Senkung der Blutfettwerte (auch als Statine bezeichnet):** Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin. Efavirenz Teva kann die Menge an Statinen in Ihrem Blut verringern. Ihr Arzt wird Ihren Cholesterinspiegel prüfen und, falls erforderlich, Ihre Statin-Dosis ändern.
- **Methadon** (ein Medikament zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Methadon-Dosis verändern.
- **Sertralin** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Sertralin-Dosis verändern.
- **Bupropion** (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen oder zur Unterstützung, wenn Sie mit dem Rauchen aufhören wollen): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Bupropion-Dosis verändern.
- **Diltiazem oder ähnliche Medikamente (bezeichnet als Kalziumkanalblocker, welche üblicherweise bei hohem Blutdruck oder Herzproblemen angewendet werden):** Wenn Sie mit der Einnahme von Efavirenz Teva beginnen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Kalziumkanalblockers verändern.
- **Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus** (Medikamente zur Vorbeugung gegen Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation): Wenn Sie mit der Einnahme von Efavirenz Teva beginnen oder aufhören, wird Ihr Arzt den Plasmaspiegel des Immunsuppressivums genau überwachen und eventuell dessen Dosis anpassen.
- **Hormonelle Kontrazeptiva wie die "Pille" zur Geburtenkontrolle, injizierte Empfängnisverhütungsmittel (z. B. Depo-Provera) oder ein Implantat zur Empfängnisverhütung (z.B. Implanon):** Sie müssen zusätzlich eine zuverlässige Barriere- oder Verhütungsmethode zur Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit). Efavirenz Teva kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen. Bei Frauen, die Efavirenz Teva einnahmen und ein hormonelles Implantat verwendeten, wurden Schwangerschaften beobachtet, obwohl nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Efavirenz Teva-Therapie die Ursache für das Versagen der Verhütungsmethode war.
- **Warfarin oder Acenocoumarol** (Medikamente zur Verhinderung der Entstehung von Blutgerinnseln): Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Warfarin- oder Acenocoumarol-Dosis verändern.
- **Ginkgo-biloba-Extrakte** (eine pflanzliche Zubereitung).



## **Einnahme von Efavirenz Teva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Efavirenz Teva auf nüchternen Magen kann die Nebenwirkungen verringern. Vermeiden Sie Grapefruitsaft, wenn Sie Efavirenz Teva einnehmen.

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

**Frauen dürfen während und bis 12 Wochen nach der Behandlung mit Efavirenz Teva nicht schwanger werden.** Ihr Arzt kann vor Beginn der Behandlung mit Efavirenz Teva verlangen, dass Sie einen Schwangerschaftstest durchführen, um eine Schwangerschaft sicher auszuschließen.

**Wenn Sie während der Behandlung mit Efavirenz Teva schwanger werden könnten,** müssen Sie eine zuverlässige Empfängnisverhütung mit einer Barriere­methode (zum Beispiel ein Kondom) zusammen mit anderen empfängnisverhütenden Methoden, einschließlich oraler (Pille) oder anderer hormoneller Kontrazeptiva (wie zum Beispiel Implantaten, Injektionen), anwenden. Efavirenz kann noch einige Zeit nach Absetzen der Behandlung in Ihrem Blut verbleiben. Deshalb sollten Sie unbedingt bis 12 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Efavirenz Teva Verhütungsmaßnahmen anwenden, wie oben beschrieben.

**Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder vorhaben, schwanger zu werden.** Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Efavirenz Teva nur einnehmen, wenn Sie und Ihr Arzt entschieden haben, dass dies unbedingt erforderlich ist. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwere Missbildungen wurden bei ungeborenen Tieren und bei Babys von Frauen beobachtet, die während der Schwangerschaft mit Efavirenz oder einem Kombinationsarzneimittel mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir behandelt wurden. Wenn Sie während der Schwangerschaft Efavirenz Teva oder die Kombinationstablette mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir eingenommen haben, kann Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Tests anordnen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen.

Wenn Sie Efavirenz Teva einnehmen, **dürfen Sie Ihr Kind nicht stillen.**

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Efavirenz Teva enthält Efavirenz und kann Schwindel/Benommenheit, Konzentrationsstörungen und Schläfrigkeit verursachen.** Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Efavirenz Teva enthält**

9,98 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) in jeder Tagesdosis von 600 mg.

Bitte nehmen Sie Efavirenz Teva erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Efavirenz Teva einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen Anweisungen zur richtigen Dosierung geben.

- Die Dosis für Erwachsene ist einmal täglich 600 mg.
- Die Efavirenz-Teva-Dosis muss möglicherweise erhöht oder reduziert werden, wenn Sie zusätzlich bestimmte Arzneimittel einnehmen (siehe *Einnahme von Efavirenz Teva zusammen mit anderen Arzneimitteln*).

- Efavirenz Teva wird über den Mund eingenommen. Es wird empfohlen, Efavirenz Teva auf nüchternen Magen einzunehmen, vorzugsweise vor dem Schlafengehen. Dadurch werden manche Nebenwirkungen (zum Beispiel Schwindel/Benommenheit, Schläfrigkeit) möglicherweise leichter erträglich. „Auf nüchternen Magen einnehmen“ bedeutet im Allgemeinen: 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit.
- Es wird empfohlen, die Tablette unzerkaut mit Wasser herunter zu schlucken.
- Efavirenz Teva muss jeden Tag eingenommen werden.
- Efavirenz Teva darf zur Behandlung der HIV-Infektion niemals allein eingenommen werden. Die Anwendung muss immer in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln erfolgen.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

- Efavirenz Teva Filmtabletten sind für Kinder unter 40 kg Körpergewicht nicht geeignet.
- Die Dosis für Kinder, die 40 kg oder mehr wiegen, ist einmal täglich 600 mg.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Efavirenz Teva eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Efavirenz Teva eingenommen haben, konsultieren Sie Ihren Arzt oder die nächstgelegene Notaufnahme. Halten Sie dabei das Arzneimittelbehältnis bereit, damit Sie problemlos beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Efavirenz Teva vergessen haben**

Versuchen Sie keine Dosis auszulassen. **Wenn Sie dennoch eine Dosis vergessen haben**, nehmen Sie die nächste Dosis so bald wie möglich ein. Nehmen Sie jedoch nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie Hilfe bei der Planung der besten Einnahmezeiten für Ihr Arzneimittel benötigen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Efavirenz Teva abbrechen**

**Wenn Ihre Packung Efavirenz Teva zu Ende geht**, wenden Sie sich rechtzeitig an Ihren Arzt oder Apotheker, um Folgemedikation zu erhalten. Dies ist äußerst wichtig, denn das Virus beginnt sich möglicherweise zu vermehren, selbst wenn das Arzneimittel nur für kurze Zeit abgesetzt wird. Dadurch kann das Virus möglicherweise schwieriger zu behandeln sein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann man nicht immer feststellen, ob eine unerwünschte Wirkung von Efavirenz Teva oder von anderen Medikamenten verursacht wurde, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder aber von der HIV-Erkrankung selbst.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Die wichtigsten Nebenwirkungen, die für Efavirenz im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit anderen HIV-Medikamenten berichtet wurden, sind Hautausschläge und Symptome des Nervensystems.

Sie müssen Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen, da einige Ausschläge schwerwiegend sein können. In den meisten Fällen verschwindet der Ausschlag aber auch ohne Umstellung Ihrer Behandlung mit Efavirenz Teva wieder. Bei Kindern, die mit Efavirenz behandelt wurden, traten Hautausschläge häufiger als bei Erwachsenen auf.

Symptome des Nervensystems treten meist bei Behandlungsbeginn auf, klingen aber im Allgemeinen innerhalb der ersten Wochen wieder ab. In einer Studie traten Symptome des Nervensystems oft während den ersten 1-3 Stunden nach Einnahme einer Dosis auf. Wenn Sie davon betroffen sind, kann Ihr Arzt vorschlagen, dass Sie Efavirenz Teva vor dem Schlafengehen und auf nüchternen Magen einnehmen. Bei einigen Patienten treten schwerwiegendere Symptome auf, die die Stimmung oder die Fähigkeit, klar zu denken, beeinträchtigen können. Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Diese Probleme treten bei Patienten, die in der Vorgeschichte bereits psychische Erkrankungen hatten, häufiger auf. Benachrichtigen Sie stets unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Efavirenz Teva diese Symptome oder irgendwelche Nebenwirkungen bemerken.

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen, informieren Sie bitte Ihren Arzt:**

**Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Patienten von 10)**

- Hautausschlag

**Häufig (betrifft 1 bis 10 Patienten von 100)**

- Abnormale Träume, Konzentrationsstörungen, Schwindel/Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen
- Magenschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz
- Müdigkeit
- Angstgefühl, deprimierte Stimmung

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Erhöhte Triglyzeridwerte (Fettsäuren) im Blut

**Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 Patienten von 1.000)**

- Nervosität, Vergesslichkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, abnormale Gedanken
- Verschwommenes Sehen
- Schwindelgefühl (Drehschwindel)
- Magenschmerzen aufgrund einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit), die zu schweren Hautreaktionen führen kann (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Juckreiz oder Magenschmerzen aufgrund einer Leberentzündung
- Brustvergrößerung bei männlichen Patienten
- Aggressives Verhalten, Veränderung der Stimmung, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich existieren (Halluzinationen), Manie (psychische Störung geprägt von Episoden der Überaktivität, der Euphorie oder der Reizbarkeit), Verfolgungswahn (Paranoia), Selbstmordgedanken
- Pfeifen, Klingeln oder anderes permanentes Geräusch im Ohr
- Tremor (Zittern)
- Erröten unter Hitzegefühl

*Mögliche Untersuchungsergebnisse:*

- Erhöhte Cholesterinwerte im Blut

**Selten (betrifft 1 bis 10 Patienten von 10.000)**

- Juckender Hautausschlag als Reaktion auf Sonneneinwirkung
- Unter Efavirenz ist Leberversagen aufgetreten, das in einigen Fällen tödlich verlief oder eine Lebertransplantation erforderlich machte. Die Mehrheit dieser Fälle trat bei Patienten auf, die

- bereits eine Lebererkrankung hatten, aber es gab einige Berichte von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung.
- Unerklärliches Gefühl der Beunruhigung, das nicht mit Wahnvorstellungen zusammenhängt, aber es schwierig macht, klar und vernünftig zu denken
  - Selbstmord

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Efavirenz Teva aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach "EXP" bzw. "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Efavirenz Teva enthält**

- Jede Efavirenz Teva Filmtablette enthält 600 mg des Wirkstoffes Efavirenz.
- Die sonstigen Bestandteile des Kerns sind mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumdodecylsulfat, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Poloxamer 407 und Magnesiumstearat. Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Titandioxid, Macrogol/PEG 3350, Triacetin und Eisenoxid gelb.

### **Wie Efavirenz Teva aussieht und Inhalt der Packung**

- Filmtablette: Gelbe, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung "Teva" auf der einen Seite und "7541" auf der anderen.
- Efavirenz Teva ist in Packungen mit 30, 90 Filmtabletten oder 30 x 1/90 x 1 Filmtabletten (in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen) oder Mehrfachpackungen (als Bündelpackung oder im Umkarton) mit 90 Filmtabletten (3 Packungen mit jeweils 30 x 1 Filmtablette) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

<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 38 20 73 73
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	<b>Magyarország</b> Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
<b>Danmark</b> Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4588 5511	<b>Malta</b> Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
<b>Deutschland</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	<b>Nederland</b> Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
<b>Eesti</b> Teva Eesti esindus UAB “Sicor Biotech” Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90
<b>Ελλάδα</b> Teva Ελλάς Α.Ε. 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 Α.Ε., 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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.