

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Teva 600 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 9,98 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, kapselformet, filmdrasjert tablett med "Teva" merket på den ene siden og "7541" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Efavirenz er indisert ved antiviral kombinasjonsbehandling av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1)-infiserte voksne, ungdommer og barn 3 år og eldre.

Efavirenz er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med fremskreden HIV sykdom, dvs. hos pasienter med CD4 tall < 50 celler/mm³ eller mislykket behandling med regimer som inneholder proteasehemmere. Selv om det ikke er dokumentert kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere, er det foreløpig ufullstendige data angående effekten av kombinasjonsbehandling basert på proteasehemmere etter at regimer som inneholder efavirenz har mislykkes.

For et sammendrag av klinisk og farmakodynamisk informasjon, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør institueres av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

Dosering

Efavirenz må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

For å forbedre toleransen for bivirkninger i nervesystemet, anbefales det at dosen tas ved sengetid (se pkt. 4.8).

Voksne og ungdom over 40 kg

Anbefalt dose for efavirenz i kombinasjon med en nukleosid analog reverstranskriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt en gang daglig.

Efavirenz filmdrasjerte tabletter er ikke egnet for barn som veier mindre enn 40 kg. Efavirenz harde kapsler er tilgjengelig for disse pasientene.

Dosejustering

Hvis efavirenz gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen til vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenz dosen må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg en gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til den opprinnelige dosen med efavirenz (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz gis samtidig med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en økning av dosen med efavirenz til 800 mg/dag overveies (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Redusert nyrefunksjon

Farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av en dose efavirenz utskilles imidlertid uforandret i urinen, så en svekket nyrefunksjon bør ha minimal påvirkning på utskillelsen av efavirenz (se pkt. 4.4).

Redusert leverfunksjon

Pasienter med mild leversykdom kan behandles med sin vanlige anbefalte dose efavirenz. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på doserelaterte bivirkninger, spesielt symptomer fra nervesystem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Det anbefales at efavirenz tas på tom mage. Den økte konsentrasjonen av efavirenz som er observert når efavirenz tas sammen med mat kan gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrasjon med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimizide, bepridil, eller sekalealkaloider (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), fordi konkurransen med efavirenz om CYP3A4 kan resultere i en hemming av metabolismen av disse legemidlene, og skape mulighet for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon] (se pkt. 4.5).

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Efavirenz må ikke brukes alene i behandlingen av HIV eller legges til som eneste nye legemiddel i et behandlingsregime som svikter. Resistente virus oppstår raskt når efavirenz administreres som monoterapi. Når nytt antiretroviralt legemiddel til bruk i kombinasjon med efavirenz skal velges, må potensialet for viral kryssresistens overveies (se pkt. 5.1).

Det anbefales ikke å gi efavirenz sammen med kombinasjonstabletten som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat hvis ikke det er nødvendig for justering av dosen (for eksempel med rifampicin).

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Ved samtidig forskrivning av andre legemidler med efavirenz bør de respektive preparatomtalene konsulteres.

Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hvis et antiretroviralt legemiddel i et kombinasjonsregime må seponeres pga mistanke om intoleranse, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig. Behandlingen med antivirale legemidler skal startes igjen samtidig når intoleransesyndromene er forsvunnet. Periodevis monoterapi med gradvis reintroduksjon av antiretrovirale legemidler er ikke anbefalt fordi det øker muligheten for seleksjon av resistente virus.

Utslett

Mildt til moderat utslett er rapportert i kliniske studier med efavirenz og forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner. Kraftige utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sårdannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz må seponeres hos pasienter som utvikler kraftige utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinnen eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig for å unngå dannelse av resistente virus (se pkt. 4.8). Erfaring med efavirenz til pasienter som avsluttet behandling med andre antiretrovirale legemidler i NNRTI-gruppen, er begrenset (se pkt. 4.8). Efavirenz anbefales ikke til pasienter som har hatt en livstruende kutan reaksjon (f.eks Stevens-Johnson syndrom) mens de ble behandlet med et annet NNRTI.

Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få disse alvorlige psykiatriske bivirkningene. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger og psykoselignende oppførsel. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart for å få vurdert muligheten for at symptomene kan skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (se 4.8 Bivirkninger).

Symptomer fra nervesystemet

Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsigheit, konsentrasjonsproblemer og unormale drømmer er hyppig rapporterte bivirkninger hos pasienter som får efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Pasientene må informeres om at dersom disse vanlige symptomene opptrer, er det sannsynlig at de forbedres ved fortsatt behandling og at de ikke er et tegn på at etterfølgende mindre hyppige psykiatriske symptomer vil oppstå.

Krampeanfall

Kramper har vært sett hos voksne og pediatrike pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med epileptiske anfall i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antiepileptika som hovedsakelig metaboliseres via leveren, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital, kan det være påkrevet med periodisk overvåkning av plasmanivåene. Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ble redusert i en legemiddel-interaksjonsstudie der karbamazepin ble gitt sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises hos pasienter med epilepsi i anamnesen.

Leverreaksjoner

Noen få rapporter viser forekomst av leversvikt hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzymmer bør overveies hos pasienter uten tidligere leverdysfunksjon eller andre risikofaktorer.

Effekt av matinntak

Efavirenz Teva tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz (se punkt 5.2) og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.8). Det anbefales at Efavirenz Teva tas på tom mage, helst ved sengetid.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Vekt og metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegesproblemer.

Spesielle pasientgrupper

Lever sykdom

Efavirenz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2) og anbefales ikke hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon på grunn av utilstrekkelige data til å bestemme hvorvidt en dosejustering er påkrevet. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 og det er begrenset klinisk erfaring fra pasienter med kronisk leversykdom, må forsiktighet utvises når efavirenz administreres til pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på doseavhengige bivirkninger, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt ved bruk av efavirenz hos pasienter med alvorlig underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med

kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverrelse av leversykdommen eller vedvarende økning i serum transaminaser til mer enn 5 ganger øvre normal verdi, bør fordelen ved fortsatt behandling med efavirenz vurderes mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes (se pkt. 4.8).

Overvåkning av leverenzymerne er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men siden mindre enn 1 % av efavirenz-dosen utskilles uforandret i urinen burde svekket nyrefunksjon påvirke utskillelsen av efavirenz minimalt (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt, og tett oppfølging er anbefalt hos slike pasienter.

Eldre

Set er for få eldre pasienter som er vurdert i kliniske studier til at man kan avgjøre om eldre pasienter responderer annerledes enn yngre pasienter.

Pediatrik populasjon

Utslett ble rapportert hos 26 av 57 barn (46 %) behandlet med efavirenz i løpet av en periode på 48 uker og var alvorlig hos tre pasienter. Profylaktisk behandling med egnede antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

Utslett ble rapportert hos 59 av 182 barn (32 %) behandlet med efavirenz og var alvorlig hos seks pasienter. Profylaktisk behandling med egnede antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

Laktose

Pasienter med de sjeldne nedarvede problemene galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose/galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Efavirenz induserer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Andre forbindelser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz hemmer også CYP3A4 *in vitro*. Det er derfor en teoretisk mulighet for at efavirenz til å begynne med kan øke eksponeringen av CYP3A4-substrater, og forsiktighet skal utvises for CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.3). Efavirenz kan indusere CYP2C19 og CYP2C9, men hemming av disse enzymene er også sett *in vitro* og den totale effekten av samtidig administrering av substrater av disse enzymene er uklar (se pkt. 5.2).

Eksponeringen for Efavirenz kan økes når legemidlet gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer CYP3A4 eller CYP2B6-aktiviteten. Forbindelser eller urtepreparater (f. eks. *Ginkgo biloba*-ekstrakter og Johannesurt) som induserer disse enzymene kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av Johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Efavirenz må ikke gis sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

Johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering av efavirenz og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene av efavirenz kan bli redusert ved samtidig bruk av johannesurt fordi johannesurt kan indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og, om mulig, efavirenznivåene må kontrolleres. Efavirenznivåene kan øke etter seponering av johannesurt, og det kan være nødvendig å justere efavirenz dosen. Den induserende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling (se pkt 4.3).

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom efavirenz og proteasehemmere, andre antiretrovirale preparater enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 1 nedenfor (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔” og en gang hver 8. eller 12. time som “q8t” eller “q12t”). Konfidensintervall på 90 % eller 95 % er angitt i parentes hvis tilgjengelig. Studiene ble utført med friske frivillige dersom ikke annet er angitt.

Tabell 1: Interaksjoner mellom efavirenz og andre legemidler hos voksne

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA		
Antivirale midler mot HIV		
<i>Proteasehemmere (PI)</i>		
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/ 100 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administrering av atazanavir med en NNRT-hemmer er påkrevet, kan en økning av dosen av både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, vurderes sammen med tett klinisk overvåking.
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/ 200 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C _{min} kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg to ganger daglig*/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15%	Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig kan resultere i suboptimal

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
*lavere enn anbefalte doser , liknende funn er forventet ved anbefalte doser.	(CYP3A4 induksjon) Efavirenz: AUC : ↑21% C _{min} : ↑17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 hemming)	darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, skal et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Denne kombinasjonen bør brukes med forsiktighet. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig) Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor. Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t/200 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1 000 mg q8h ble gitt sammen med efavirenz 600 mg daglig (CYP 3A4-induksjon) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon	Den kliniske betydningen av den reduserte indinavirkonsentrasjonen er ikke kjent, men graden av den observerte farmakokinetiske interaksjonen bør tas i betraktning når man velger et behandlingsregime som består av både efavirenz og indinavir. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6t til ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59) ^b Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Geometrisk gjennomsnittlig C _{min} for indinavir (0,33 mg/l) når det ble gitt sammen med ritonavir og efavirenz, var høyere enn gjennomsnittlig historisk C _{min} (0,15 mg/l) når indinavir ble gitt alene i dosen 800 mg q8t. Hos HIV-1-infiserte pasienter (n = 6) var farmakokinetikken av	

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med dataene hos friske frivillige.	
Lopinavir/Ritonavir bløte kapsler eller mikstur/Efavirenz Lopinavir/Ritonavir tabletter/Efavirenz (400/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig) (500/125 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Vesentlig reduksjon i eksponeringen for lopinavir Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40% Lopinavirkonsentrasjoner tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz	Sammen med efavirenz bør en økning av dosen av lopinavir/ritonavir bløt kapsel eller mikstur med 33% overveies (4 kapsler/~6,5 ml to ganger daglig i stedet for 3 kapsler/5 ml to ganger daglig). Forsiktighet må utvises siden denne dosejusteringen kan være utilstrekkelig hos noen pasienter. Dosen av lopinavir/ritonavir tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig når den gis sammen efavirenz 600 mg en gang daglig. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8t/600 mg en gang daglig)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33) Kombinasjonen ble vanligvis godt tolerert.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C _{max} : ↔ Morgen C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 til ↑ 86) ^b Kveld C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46) ^b (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme) Når efavirenz ble gitt sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig, var kombinasjonen ikke godt tolerert (for eksempel forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og økning av leverenzymmer). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz	På grunn av en mulig farmakodynamisk interaksjon bør muligheten for økning i forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz tas i betraktning når efavirenz brukes sammen med lavdose ritonavir.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.	
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling. Se også raden for ritonavir ovenfor. Bruk av efavirenz i kombinasjon med saquinavir som eneste proteasehemmer anbefales ikke.
<i>CCR5 antagonist</i>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Konsentrasjoner av efavirenz er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Se preparatomtale (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
<i>Hemmere av integrase fiberoverføring</i>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 induksjon)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir.
<i>NRT-hemmere og NNRT-hemmere</i>		
NRT-hemmere/Efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier med efavirenz og NRT-hemmere er ikke gjennomført for andre substanser enn lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproksilfumarat. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden NRThemmere metaboliseres på en annen måte enn efavirenz, og det er usannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
NNRT-hemmere/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Siden bruk av to NNRT-hemmere ikke har vist seg å være fordelaktig med hensyn til effekt og sikkerhet, anbefales ikke samtidig administrering av efavirenz og en annen NNRT-hemmer.
Antivirale midler mot hepatitt C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44%	Laveste plasmakonsentrasjoner av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A induksjon - effekt på boceprevir) *0-8 timer Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 %	efavirenz. Den kliniske betydning av denne observerte nedgangen i laveste boceprevirkonsentrasjoner er ikke vurdert direkte.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg hver 8.time/600 mg en gang daglig)	Telaprevir (relativt ved 750 mg hver 8. time): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 til ↓ 34) % Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19)% (CYP3A induksjon av efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir gis samtidig, bør telaprevir gis med 1,125 mg hver 8. time.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 % (CYP3A4 enzyminduksjon)	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz resulterte i signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av simeprevir på grunn av CYP3A induksjon av efavirenz, som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz anbefales ikke.
Antibiotika		
Azitromycin/Efavirenz (600 mg enkeltdose/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg q12t/400 mg en gang daglig)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19)	Den kliniske betydningen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f. eks. azitromycin) kan overveies. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	(CYP3A4-induksjon) Utslett ble sett hos 46% av friske frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	
Andre makrolidantibiotika (f. eks. erytromycin)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg en gang daglig/ 600 mg en gang daglig)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induksjon)	Daglig dose av rifabutin bør økes med 50% når den gis sammen med efavirenz. Dobling av rifabutindosen overveies i behandlingsregimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med efavirenz. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig vurdert. Det bør tas hensyn til individuell tolerabilitet og virologisk respons når dosen justeres (se pkt. 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg en gang daglig/ 600 mg en gang daglig)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6-induksjon)	Sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer, kan økning av daglig dose efavirenz til 800 mg gi samme eksponering som en daglig dose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for rifampicin.
Antimykotika		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg q12t/600 mg en gang daglig)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon i konsentrasjonen av itrakonazol: CYP3A4 induksjon) Hydroksyitrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52)	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itrakonazol, bør alternativ antimykotisk behandling overveies.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk endring.	
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg en gang daglig	Posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G induksjon)	Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz bør unngås medmindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg to ganger daglig/400 mg en gang daglig) Vorikonazol/Efavirenz (400 mg to ganger daglig/300 mg en gang daglig)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53)* Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29)** C _{max} : ↔** *sammenlignet med 200 mg to ganger daglig alene **sammenlignet med 600 mg en gang daglig alene (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme)	Når efavirenz gis sammen med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig, og dosen av efavirenz må reduseres med 50%, d.v.s. til 300 mg en gang daglig. Når behandling med vorikonazol avsluttes, bør initialdosen av efavirenz gjenopptas.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg en gang daglig/ 400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ketokonazol og andre imidazolantimykotika	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
Antimalaria		

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Artemeter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser á 4 tabletter hver i løpet av 3 dager/600 mg en gang daglig)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 induksjon)	Siden reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin, eller lumefantrin kan føre til redusert effekt av antimalariamiddel, anbefales forsiktighet når efavirenz og artemeter/lumefantrin tabletter gis sammen.
Atovakvon og proguanil hydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) (induksjon av glukuronisering) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig bruk av atovakvon/proguanil og efavirenz bør unngås hvis mulig.
SYREREDUSERENDE MIDLER		
Aluminiumhydroksidmagnesiumhydroksid-simetikonantacida/Efavirenz (30 ml enkeltdose/400 mg enkeltdose) Famotidin/Efavirenz (40 mg enkeltdose/400 mg enkeltdose)	Hverken aluminium/magnesiumhydroksidantacida eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz.	Samtidig administrering av efavirenz med legemidler som endrer magesyreens pH, forventes ikke å påvirke absorpsjonen av efavirenz.
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 til ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 til ↑ 32) Disse endringene antas ikke å være klinisk signifikante.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner og effekt av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller reduseres av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet.
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg en gang daglig/ 600 mg en gang daglig)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44)	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling. Alternativ antikonvulsiv behandling bør overveies.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) Reduksjon i konsentrasjonen av karbamazepin: CYP3A4-induksjon; reduksjon i konsentrasjonen av efavirenz: CYP3A4 og CYP2B6-induksjon) Steady-state AUC, C _{max} og C _{min} for den aktive karbamazepinepoxidmetabolitten forble uendret. Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	Plasmanivåene for karbamazepin bør overvåking regelmessig.
Fenytoin, Fenobarbital og andre antikonvulsiva som er substrater for CYP450 isoenzymer	Interaksjonen er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning i plasmakonsentrasjonen av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrater for CYP450 isoenzymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når efavirenz gis sammen med et antikonvulsivt middel som er et substrat for CYP450 isoenzymer, må nivåene av de antikonvulsive midlene overvåkes regelmessig.
Valproinsyre/Efavirenz (250 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder at det ikke er noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz. Pasientene bør overvåkes med tanke på kontroll av kramper.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatrin og gabapentin utelukkende elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de vil konkurrere om de samme metabolske enzymer og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Noradrenalin og dopamin reopptakshemmere		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot)/600 mg en gang daglig]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 induksjon)	Økning i bupropiondose bør endres i henhold til klinisk respons, men anbefalt maksimaldose av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotoninreopptakshemmere (SSRIs)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg en gang daglig/ 600 mg en gang daglig)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induksjon)	Sertralindosen bør økes i henhold til klinisk respons. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Paroksetin/Efavirenz (20 mg en gang daglig / 600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Fluoksetin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har samme metabolske profil som paroksetin, d.v.s. sterk hemmende effekt på CYP2D6, forventes ingen interaksjon med fluoksetin.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Noradrenalin og dopamin reopptakshemmere		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot)/600 mg en gang daglig]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 induksjon)	Økning i bupropiondose bør endres i henhold til klinisk respons, men anbefalt maksimaldose av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
ANTIHIISTAMINER		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse endringene er ikke antatt å være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Kalsiumkanalblokkere		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg en gang daglig/ 600 mg en gang daglig)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75)	Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	<p>N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induksjon) Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke antatt å være klinisk signifikante.</p>	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nicardipin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkeren	Dosen av kalsiumkanalblokkeren bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for kalsiumkanalblokkeren).
LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER		
HMG Co-A Reduktasehemmere		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg en gang daglig/ 600 mg en gang daglig)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26)</p> <p>2-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23)</p> <p>4-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51)</p> <p>Totalt aktive HMG Co-Areduktasehemmere: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av atorvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for atorvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig/ 600 mg en gang daglig)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av pravastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for pravastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig / 600 mg en gang daglig)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79)</p> <p>Simvastatinsyre:</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av simvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	<p>AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58)</p> <p>Totalt aktive HMG Co-A - reductasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induksjon) Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirket ikke AUC eller C_{max} verdiene for efavirenz.</p>	simvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, og det forventes derfor inge	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA		
Oralt: Etinyløstradiol+Norgestimol/E favirenz (0.035 mg + 0.25 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Etinyløstradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolismen)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske betydningen av disse virkningene er ikke kjent.</p>	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
Injeksjon: Depomedroksyprogesteronacet at (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. enkeltdose DMPA)	I en 3-måneders interaksjonsstudie ble det ikke sett signifikante endringer i de farmakokinetiske parametrene for MPA mellom personer som fikk antiretroviral behandling som inneholdt efavirenz, og personer som ikke fikk antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre forsøksleger, til tross for at plasmanivåene av MPA var mer variable i den andre studien. I begge studiene holdt	Fordi tilgjengelig informasjon er begrenset, må en pålitelig barriereprevensjon benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis tilgjengelig^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
	plasma progesteronnivåene seg lave for personer som fikk efavirenz og DMPA, i overensstemmelse med suppresjon av ovulasjonen.	
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Redusert eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Etter markedsføring har det forekommet tilfeldige rapporter om prevensjonssvikt med etonogestrel hos pasienter som har fått efavirenz.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f. eks. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Redusert eksponering for immunsuppressive midler kan forventes (CYP 3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponeringen for efavirenz.	Dosejustering av det immunsuppressive midlet kan være påkrevet. Nøye overvåkning av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst 2 uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales ved oppstart eller avslutning av behandling med efavirenz.
OPIOIDER		
Metadon/Efavirenz (stabilt vedlikehold, 35-100 mg en gang daglig / 600 mg en gang daglig)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induksjon) I en studie hos HIV-infiserte sprøytebrukere førte samtidig administrering av efavirenz og metadon til en reduksjon av plasmanivåene for metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22% for å lindre abstinenssymptomene.	Pasientene bør følges opp med tanke på tegn på abstinens, og metadondosen økes tilstrekkelig til å lindre abstinenssymptomene
Buprenorfin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Til tross for redusert eksponering for buprenorfin viste ingen pasienter symptomer på abstinens. Dosejustering av buprenorfin eller efavirenz er antakelig ikke nødvendig når preparatene gis samtidig.

^a 90 % konfidensintervall dersom ikke annet er angitt.

^b 95 % konfidensintervall.

Andre interaksjoner: Efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive resultater av cannabinoidtesten i urin har blitt rapportert i enkelte screening assays hos både ikke-infiserte og HIV-infiserte personer som fikk efavirenz. Påvisning ved hjelp av en mer spesifikk metode som f.eks. gasskromatografi/massespektrometri anbefales i slike tilfeller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Se under og pkt. 5.3. Efavirenz skal ikke brukes under graviditet med mindre pasientens kliniske tilstand krever slik behandling. Kvinner som kan bli gravide må ta graviditetstest før de starter behandling med efavirenz.

Prevensjon hos menn og kvinner

Barriereprevensjon må alltid benyttes sammen med annen form for prevensjon (f.eks. p-piller eller annen hormonell prevensjon, se pkt. 4.5). På grunn av den lange halveringstiden for efavirenz anbefales adekvat prevensjon i 12 uker etter seponering av efavirenz.

Graviditet

Det har tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrالرrørdefekter, inkludert meningomyelocoele, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz (ekskludert eventuelle efavirenz-inneholdende kombinasjonstabletter med fast dose) i første trimester. Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) inkludert hendelser forenlig med nevrالرrørdefekter er rapportert med kombinasjonstabletten med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrالرrørdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrالرrørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet av første trimester av en graviditet.

Pr. juli 2013 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (Antiretroviral Pregnancy Registry) mottatt prospektive rapporter om 904 svangerskap, der mor har vært eksponert for efavirenz-inneholdende behandlingsregimer i første trimester, som resulterte i 766 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevrالرrørdefekt. Frekvensen og typen av andre fødselsdefekter lignet de som ble sett hos barn som har vært eksponert for behandlingsregimer som ikke inneholder efavirenz, og hos de i den HIV-negative kontrollen. Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler.

Misdannelser er sett hos fostere fra efavirenz-behandlede apekatter (se pkt. 5.3).

Amming

Det er påvist at efavirenz blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på effekt av efavirenz hos nyfødte/spedbarn. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med efavirenz. Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke ammer sine barn under noen omstendighet for å forhindre overføring av HIV.

Fertilitet

Effekten av efavirenz på hann- og hunnrotters fertilitet er kun vurdert ved doser som ga systemisk legemiddeleksponering lik eller lavere enn det som oppnås hos mennesker som får anbefalt dose efavirenz. I disse studiene påvirket ikke efavirenz paring eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (doser inntil 100 mg/kg/2 ganger daglig) og påvirket ikke sæd eller avkom av behandlede hannrotter

(doser inntil 200 mg/2 ganger daglig). Reproduksjonsevnen til avkom født av hunnrotter som fikk efavirenz, ble ikke påvirket.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Efavirenz kan forårsake svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Efavirenz er undersøkt i over 9000 pasienter. I en undergruppe på 1008 voksne pasienter, som fikk 600 mg efavirenz daglig i kombinasjon med proteasehemmere og/eller NRTI i kontrollerte kliniske studier, var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med minst moderat alvorlighetsgrad rapportert hos minst 5 % av pasientene, utslett (11,6 %), svimmelhet (8,5 %), kvalme (8,0 %), hodepine (5,7 %) og tretthet (5,5 %). De mest merkbare bivirkningene med efavirenz er utslett og symptomer fra sentralnervesystemet. Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis like etter behandlingsstart og gir seg vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, psykiatriske bivirkninger som alvorlig depresjon, selvmord og psykoselignende oppførsel, og epileptiske anfall er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen ved langtidsbruk av behandlingsregimer som inneholder efavirenz ble vurdert i en kontrollert studie (006) hvor pasientene fikk enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, median varighet 180 uker), efavirenz + indinavir (n = 415, median varighet 102 uker) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, median varighet 76 uker). Langtidsbruk av efavirenz i denne studien førte ikke til noen nye bekymringer angående sikkerheten.

Oversikt over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger med moderat eller høyere alvorlighetsgrad rapportert i kliniske studier med anbefalt dose efavirenz i kombinasjonsbehandling (n = 1008), og med minimum en mulig sammenheng med behandlingen (basert på utprøvers vurdering), er oppsummert nedenfor. Bivirkninger som er observert etter markedsføring i tilknytning til antivirale behandlingsregimer som inneholder efavirenz, er også inkludert og skrevet i kursiv. Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 10\ 000$).

<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
mindre vanlige	Hypersensitivitet
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
vanlige	hypertriglyceridemi*
mindre vanlige	hyperkolesterolemi*
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
vanlige	unormale drømmer, angst, depresjon, søvnløshet*
mindre vanlige	humørsvingninger, aggresjon, forvirringstilstander, eufori, hallusinasjoner, mani, paranoia, psykose [†] , selvmordsforsøk, selvmordstanker*
sjeldne	vrangforestillinger [‡] , nevrose [‡] , fullført selvmord ^{‡,*}
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
vanlige	koordinasjons- og balanseforstyrrelser knyttet til lillehjernen [†] , svekket konsentrasjonsevne (3,6 %), svimmelhet (8,5 %), hodepine (5,7 %), søvnighet (2,0

	%)*
mindre vanlige	opphisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker*, tremor†
<i>Øyesykdommer</i>	
mindre vanlige	Tåkesyn
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
mindre vanlige	tinnitus†, vertigo
<i>Karsykdommer</i>	
mindre vanlige	rødme†
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
vanlige	magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
mindre vanlige	Pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
vanlige	økt aspartat aminotransferase (ASAT)*, økt alanin aminotransferase (ALAT)*, økt gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mindre vanlige	akutt hepatitt
sjeldne	leversvikt‡,*
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
svært vanlige	utslett (11,6 %)*
vanlige	Kløe
mindre vanlige	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom*
sjeldne	fotoallergisk dermatitt†
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
mindre vanlige	Gynekomasti
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige	Tretthet

**, †, ‡ Se pkt. c. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for mer detaljer

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Informasjon vedrørende bivirkningsovervåkning etter markedsføring

- † Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, frekvensene ble derimot beregnet på bakgrunn av data fra 16 kliniske forsøk (n=3969).
- ‡ Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, men ikke rapportert som bivirkninger hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske forsøk. Frekvenskategorien "sjeldne" var definert i henhold til "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2 Sept 2009)" på bakgrunn av den estimerte øvre delen av 95 % konfidensintervallet for 0 hendelser for antall personer behandlet med efavirenz i disse kliniske forsøkene (n=3969).

Utslett

I kliniske studier fikk 26 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz hudutslett sammenlignet med 17 % av pasientene i kontrollgruppene. Hudutslett ble ansett som behandlingsrelatert hos 18 % av pasientene behandlet med efavirenz. Alvorlig utslett forekom hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz, og 1,7 % seponerte behandlingen pga utslett. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %.

Utslettene er vanligvis milde til moderate maculopapulære huderupsjoner som oppstår innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvinner utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen pga utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz startes igjen.

Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler i NNRTI klassen, er begrenset Rapportert forekomst av tilbakevendende utslett etter overføring fra nevirapin til efavirenz-terapi, primært basert på retrospektive kohortdata fra publisert litteratur, varierte fra 13 til 18 % sammenlignet med forekomst observert i pasienter behandlet med efavirenz i kliniske studier. (Se pkt. 4.4.)

Psykiatriske symptomer

Alvorlige psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. I kontrollerte studier var frekvensen av spesifikke alvorlige psykiatriske hendelser:

	Efavirenzregime (n=1008)	Kontrollregime (n=635)
- alvorlig depresjon	1,6 %	0,6 %
- selvmordstanker	0,6 %	0,3 %
- ikke-fatale selvmordsforsøk	0,4 %	0 %
- aggressiv oppførsel	0,4 %	0,3 %
- paranoide reaksjoner	0,4 %	0,3 %
- maniske reaksjoner	0,1 %	0 %

Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkningene, med frekvens for hver av bivirkningene ovenfor i området 0,3 % for maniske reaksjoner til 2,0 % for både alvorlig depresjon og selvmordstanker. Etter markedsføring er det også rapportert om selvmord, vrangforestillinger og psykoselignende oppførsel.

Symptomer fra nervesystemet

Vanlig rapporterte bivirkninger i kontrollerte kliniske studier inkluderte, men var ikke begrenset til: svimmelhet, søvnløshet, døsighet, svekket konsentrasjonsevne og unormale drømmer. Symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet ble sett hos 19 % (alvorlige 2,0 %) av pasientene sammenlignet med 9 % (alvorlige 1,0 %) av pasientene som fikk kontrollbehandling. I kliniske studier har 2 % av pasientene behandlet med efavirenz sluttet med behandlingen pga. slike symptomer.

Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis første eller andre dag av behandlingen og gir seg generelt etter de første 2 - 4 ukene. I en studie med frivillige uten infeksjon, var median tid for starten av et representativt symptom fra nervesystemet 1 time etter dosering, og median varighet var 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan opptre oftere når efavirenz tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirenznivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene og kan anbefales de første ukene av behandlingen og for pasienter som fortsetter å ha disse symptomene (se pkt. 4.2). Dosereduksjon eller deling av den daglige dosen har ikke vist seg å være fordelaktig.

Analysen av langtidsdataene viste at utover 24 ukers behandling var insidensen for nye symptomer fra nervesystem hos pasienter behandlet med efavirenz, vanligvis lik de i kontrollarmen.

Leversvikt

Enkelte av rapportene om leversvikt etter markedsføring, inkludert tilfeller hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, var kjennetegnet av et fulminant forløp, som i noen tilfeller progredierte til transplantasjon eller død.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Unormale laboratorieverdier

Leverenzymmer: økning i ASAT og ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 3 % av 1008 pasienter behandlet med 600 mg efavirenz (5 - 8 % etter langtidsbehandling i studie 006). Liknende økninger ble sett hos pasienter som fikk kontrollbehandling (5 % etter langtidsbehandling). Økning i GGT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 4 % av alle pasientene behandlet med 600 mg efavirenz og 1,5-2 % av pasientene som fikk kontrollbehandling (7 % hos efavirenzbehandlede pasienter og 3 % hos kontrollpasienter etter langtidsbruk). Frittstående økninger i GGT hos pasienter som fikk efavirenz kan komme av enzyminduksjon. I langtidsstudien (006) sluttet 1 % av pasientene i hver behandlingsgruppe på grunn av lever- eller galleveisykdommer.

Amylase: i en undergruppe på 1008 pasienter i kliniske studier, ble asymptomatiske økninger i serumamylase større enn 1,5 ganger øvre normal verdi sett hos 10 % av pasientene behandlet med efavirenz og 6 % av pasientene på sammenligningsbehandling. Den kliniske signifikansen av asymptomatisk økninger i serumamylase er ukjent.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Bivirkninger rapportert hos barn var generelt lik bivirkninger hos voksne. Utslett ble rapportert oftere hos barn (59 av 182 (32 %) barn som ble behandlet med efavirenz) og var ofte mer alvorlige enn hos voksne (alvorlig utslett ble rapportert hos 6 av 182 (3,3 %) av barna). Profylakse med passende antihistaminer kan overveies før behandlingsstart med efavirenz hos barn.

Andre spesielle populasjoner

Leverenzymmer hos pasienter som også er infisert med hepatitt B eller C

I langtidsstudien 006 var 137 av pasientene i behandlingsregimer med efavirenz (median behandlingsvarighet 68 uker) og 84 av pasientene i kontrollregimet (median varighet 56 uker) seropositive ved screening for hepatitt B (positive for overflateantigen) og/eller C (hepatitt C antistoffpositive). Blant co-infiserte pasienter i studie 006 utviklet 13 % av de efavirenz-behandlede pasientene og 7 % i kontrollgruppen økning i ASAT på mer enn fem ganger øvre normalverdi, og henholdsvis 20 % og 7 % utviklet økning i ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi. Blant co-infiserte pasienter sluttet 3 % av pasientene som ble behandlet med efavirenz og 2 % i kontrollgruppen på grunn av leversykdommer (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg to ganger daglig har rapportert økning i symptomer fra nervesystemet. En pasient opplevde ufrivillige muskelkontraksjoner.

Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Administrering av aktivt kull

kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert legemiddel. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel til systemisk bruk, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere. ATC kode: J05AG03

Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI av HIV-1. Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant HIV-2 RT eller cellulær DNA polymerase (α , β , γ eller δ).

Antiviral aktivitet

Konsentrasjonen av fri efavirenz som trengs for å hemme 90 til 95 % av vill type eller zidovudin-resistente laboratorie- eller kliniske isolater *in vitro* varierte fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinjer, mononukleære celler i perifert blod (PBMC) og makrofag-/monocyttkulturer.

Resistens

Effekten av efavirenz i cellekulturer på virale varianter med aminosyresubstitusjoner i posisjon 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitusjoner i proteasen, er lik effekten som er sett på virusstammer av vill type. De enkeltsubstitusjoner som ga høyest resistens mot efavirenz i cellekultur falt sammen med en leucin-til-isoleucin endring i posisjon 100 (L100I, 17 til 22 ganger resistens) og en lysin-til-asparagin endring i posisjon 103 (K103N, 18 til 33 ganger resistens). Mer enn 100 ganger tap av følsomhet ble sett for HIV varianter som uttrykker K103N i tillegg til andre aminosyresubstitusjoner i RT.

K103N var den hyppigste RT-substitusjonen sett i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz i kombinasjon med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutasjonen ble sett hos 90 % av pasientene behandlet med efavirenz som fikk virologisk svikt. Substitusjoner i RT posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Mønsteret i aminosyresubstitusjonene i RT assosiert med resistensen for efavirenz var uavhengig av andre antivirelle legemidler brukt i kombinasjon med efavirenz.

Kryssresistens

Kryssresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin i cellekulturer viste at K103N substitusjonen faller sammen med tap av følsomhet for alle tre NNRTIs. To av tre undersøkte delavirdin-resistente kliniske isolater var kryssresistente for efavirenz og inneholdt K103N substitusjonen. Et tredje isolat som hadde en substitusjon i posisjon 236 av RT, var ikke kryssresistent for efavirenz.

Virale isolater fra PBMCs fra pasienter inkludert i kliniske studier med efavirenz som viste tegn på behandlingssvikt (økt virusmengde) ble undersøkt med hensyn på følsomhet for NNRTIs. Tretten isolater tidligere karakterisert som efavirenz-resistente var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRTI-resistente isolatene hadde K103N eller en valin-til-isoleucin substitusjon i posisjon 108 (V108I) i RT. Tre av de undersøkte efavirenz-isolatene fra pasienter som ikke reagerte på behandlingen, forble følsomme overfor efavirenz i cellekulturer og var også følsomme overfor nevirapin og delavirdin.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere er lavt på grunn av de forskjellige enzymene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTIs er lav på grunn av de forskjellige bindingsstedene og de forskjellige virkningsmekanismene.

Klinisk effekt

Efavirenz er ikke undersøkt i kontrollerte studier med pasienter med fremskreden HIV-sykdom, det vil si med CD4 tall < 50 celler/mm³, eller hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere eller NNRTI. Klinisk erfaring fra kontrollerte studier med kombinasjoner som inneholder didanosin eller zalcitabin er begrenset.

To kontrollerte studier (006 og ACTG 364) med ca. ett års varighet hvor efavirenz ble gitt i kombinasjon med NRTIs og/eller proteasehemmere, har gitt reduksjon i virusmengde til under analysemetodens kvantifiseringsgrense og økning i CD4 lymfocytter hos HIV-infiserte pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling og hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. Studie 020 viste lignende aktivitet i løpet av 24 uker hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. I disse studiene var efavirenz-dosen 600 mg en gang daglig; indinavirdosen var 1000 mg hver 8. time brukt sammen med efavirenz og 800 mg hver 8. time brukt uten efavirenz. Nelfinavirdosen var 750 mg 3 ganger daglig. Standarddoser for NRTIs gitt hver 12. time ble brukt i alle disse studiene.

I den åpne og randomiserte 006 studien ble efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir sammenlignet med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1266 pasienter som ikke hadde vært behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTIs eller proteasehemmere tidligere. Gjennomsnittlig antall CD4 celler ved baseline var 341 celler/mm³ og gjennomsnittlig HIV-RNA nivå var 60 250 kopier/ml. Effekteresultatene for 006 studien hos en subgruppe på 614 pasienter som hadde vært inkludert i studien i minst 48 uker finnes i tabell 2. I analysen av andel respondere (ikke fullført er lik behandlingssvikt i analysen [NC = F]), ble pasienter som avsluttet studien tidlig av en eller annen grunn, eller som hadde manglende HIV-RNA målinger som enten ble gjort før eller etter en måling over analysemetodens kvantifiseringsgrense antatt å ha HIV-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml ved de manglende tidspunktene.

Tabell 2: Effekteresultater for studie 006

Behandlings regime ^d	n	Andel respondere (NC = F ^a)		Gj.snitt endring i antall CD4-celler fra baseline celler/mm ³ (S.E.M. ^c)
		Plasma HIV-RNA		
		< 400 kopier/ml (95% C.I. ^b) 48 uker	<50 kopier/ml (95% C.I. ^b) 48 uker	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12.3)

^a NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt.

^b C.I., konfidensintervall.

^c S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet.

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

Resultatene ved 168 uker fra 006 studien (160 pasienter fullførte studien behandlet med EFV + IDV, 196 pasienter med EFV + ZDV + 3TC og 127 pasienter med EDV + ZDV + 3TC) antyder at responsen er vedvarende ved langtidsbruk når en ser på andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml, HIV RNA < 50 kopier/ml og gjennomsnittlig endring i antall CD4 celler fra baseline.

Effekt resultatene for studiene ACT 364 og 020 finnes i tabell 3. I studie ACTG 364 ble det inkludert 196 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. I studie 020 ble det inkludert 327 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. Legen kunne endre pasientenes NRTI regime når de ble inkludert i studien. Andelen respondere var høyest hos pasienter som endret NRTIs.

Tabell 3: Effekresultater for studiene ACTG 364 og 020

Studienummer/ Behandlingsregim e ^b	n	Andel respondere (NC = F ^a) Plasma HIV-RNA				Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra utgangspunktet	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I. ^c)	celler/mm ³	(S.E.M. ^d)
Studie ACTG 364 48 uker		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 uker		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

a NC= F, ikke fullført = behandlingssvikt

b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosid reverstranskriptasehemmer; NFV, nelfinavir

c C.I., konfidensintervall for antall pasienter som responderte

d S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet

---, ikke testet

Pediatrik populasjon

Studie AI266922 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av efavirenz kombinert med didanosin og emtricitabin hos pediatriske pasienter med og uten tidligere antiretroviral behandling. Trettisju pasienter i alderen 3 måneder til 6 år (median 0,7 år) ble behandlet med efavirenz. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 5,88 log₁₀ kopier/ml, median antall CD4+-celler var 1144 celler/mm³, og median prosentandel CD4+-celler var 25 %. Median studiebehandlingstid var 132 uker; hos 27 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 57 % (21/37) og 46 % (17/37). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 uker var 215 celler/mm³ og median økning i prosentandel CD4+-celler var 6 %.

Studie PACTG 1021 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av efavirenz kombinert med didanosin og emtricitabin hos pediatriske pasienter uten tidligere antiretroviral behandling. Førtitre pasienter i alderen 3 måneder til 21 år (median 9,6 år) ble administrert efavirenz. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 4,8 log₁₀ kopier/ml, median antall CD4+-celler var 367 celler/mm³, og median prosentandel CD4+-celler var 18 %. Median studiebehandlingstid var 181 uker; hos 16 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 77 % (33/43) og 70 % (30/43). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 behandlingsuker var 238 celler/mm³ og median økning i prosentandel CD4+-celler var 13 %.

Studie PACTG 382 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av efavirenz kombinert med nelfinavir og en NRTI hos pediatriske pasienter uten tidligere

antiretroviral behandling og med tidligere NRTI-behandling. Hundreogto pasienter i alderen 3 måneder til 16 år (median 5,7 år) ble behandlet med efavirenz. Åttisju prosent av pasientene hadde tidligere fått antiretroviral behandling. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 4,57 log₁₀ kopier/ml, median antall CD4+-celler var 755 celler/mm³, og median prosentandel CD4+-celler var 30 %. Median studiebehandlingstid var 118 uker; hos 25 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 57 % (58/102) og 43 % (44/102). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 behandlingsuker var 128-celler/mm³ og median økning i prosentandel CD4+-celler var 5 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6 - 9,1 mikroM ble oppnådd etter 5 timer etter en enkel peroral dose på 100 mg til 1600 mg gitt til friske frivillige. Doserelaterte økninger i C_{max} og AUC ble sett ved doser opp til 1600 mg. Økningene var mindre enn proporsjonalt, noe som tyder på minsket absorpsjon ved høyere doser. Tid til maksimale plasmakonsentrasjoner (3 - 5 timer) forandret seg ikke etter flere doser, og steady-stateplasmakonsentrasjoner ble nådd etter 6 - 7 dager.

I HIV-infiserte pasienter ved steady state var gjennomsnittlig C_{max}, gjennomsnittlig C_{min} og gjennomsnittlig AUC lineære ved daglige doser på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg en gang daglig, var steady state C_{max} 12,9 ± 3,7 mikroM (29 %) [gjennomsnittlig ± S.D. (% C.V.)], steady state C_{min} var 5,6 ± 3,2 mikroM (57 %) og AUC 184 ± 73 mikroM·t (40 %).

Effekt av matinntak

AUC og C_{max} etter en enkelt dose på 600 mg efavirenz filmdrasjerte tabletter hos friske frivillige økte med henholdsvis 28 % (90 % CI: 22 - 33 %) og 79 % (90 % CI: 58 - 102 %) når efavirenz ble gitt sammen med et måltid med høyt fettinnhold i forhold til gitt ved faste (se pkt. 4.4).

Fordeling

Efavirenz er sterkt bundet (ca. 99,5 - 99,75 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. I HIV-1 infiserte pasienter (n = 9) som fikk efavirenz 200 - 600 mg en gang daglig i minst en måned, var konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken fra 0,26 til 1,19 % (gjennomsnittlig 0,69 %) av tilsvarende plasmakonsentrasjon. Denne andelen er ca. 3 ganger høyere enn ikke-protein-bundet (fri) fraksjon av efavirenz i plasma.

Biotransformasjon

Studier i mennesker og *in vitro* studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 systemet til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glukuronisering av de hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antydte at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isozymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450 isozymene 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner oppnådd i klinikken.

Eksposering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote G516T genetiske varianten av isoenzymet CYP2B6. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av efavirenzrelaterte bivirkninger kan ikke utelukkes.

Det er vist at efavirenz induserer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme som kan være klinisk relevant hos noen pasienter. Hos friske frivillige ga gjentatte doser

på 200 - 400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulasjon (22 - 42 % lavere) og kortere terminal halveringstid sammenlignet med enkelt dose (se nedenfor). Det er også vist at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponering for raltegravir (et UGT1A1 substrat) er redusert når efavirenz er tilstede (se pkt. 4.5, tabell 2).

Selv om *in vitro* data antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, så har det vært motstridende rapporter om både økt og redusert eksponering for substrater til disse enzymene når de er gitt samtidig med efavirenz *in vivo*. Den totale effekten av samtidig administrering er ikke klar.

Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkelt dose og 40 – 55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14 - 34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

Redusert leverfunksjon

I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse C), noe som indikerer et potensiale for en mye større grad av akkumulering. En studie med flere doser viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med svakt redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken av efavirenz.

Kjønn, rase, eldre

Selv om begrensede data antyder at både kvinner og pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, ser de ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz. Farmakokinetiske studier har ikke blitt gjort hos eldre.

Pediatrik populasjon

Ekvivalent dose av 600 mg efavirenz ble gitt til 49 barn (dosen ble justert i forhold til kroppsstørrelsen basert på vekt). Steady state C_{max} var 14,1 mikroM, steady state C_{min} var 5,6 mikroM og AUC var 216 mikroM·t. Farmakokinetikken hos barn var lik den hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester.

Efavirenz inducerer resorpsjon av fostere hos rotter. Misdannelser har blitt sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencephali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster. Ingen misdannelser ble sett hos fostere av rotter og kaniner behandlet med efavirenz.

Gallehyperplasi ble sett hos cynomolgusaper gitt efavirenz ≥ 1 år i en dose som gir gjennomsnittlige AUC-verdier ca. 2 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved doseringslutt. Gallefibrose ble sett hos rotter. Kortvarige kramper ble observert hos noen aper som fikk efavirenz ≥ 1 år ved doser som ga AUC-verdier i plasma 4 til 13 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karsinogenitetstudier viste en økning i forekomsten av tumorer i lever og lunge hos hannmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen for tumordannelse og dens mulige relevans for mennesker er ukjent.

Karsinogenitetstudier hos hannmus, hann- og hunnrotter var negative. Så lenge det karsinogene potensialet hos mennesker er ukjent, antyder disse dataene at den kliniske nytten av efavirenz oppveier den mulige karsinogene risikoen hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen

Mikrokrystalinsk cellulose
Hydroksypropylcellulose
Natriumlaurylsulfat
Natriumstivelsesglykolat (Type A)
Poloxamer 407
Magnesiumstearat

Filmdrasjeringen

Hypromellose 6cP (HPMC 2910)
Laktosemonohydrat
Titandioksid
Makrogol/PEG 3350
Triacetin 3
Gult jernoksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite ugjennomsiktig PVC/PVdC- aluminium eller aluminium-aluminium blister i pakninger med 30 eller 90 filmdrasjerte tableter.

30 x 1 filmdrasjerte tableter i hvite ugjennomsiktig PVC/PVdC- aluminium eller aluminium-aluminium perforerte endose blisterpakninger.

90 x 1 filmdrasjerte tableter i hvite ugjennomsiktige PVD/PVdC-aluminium perforerte endose blisterpakninger.

Multipakning (bunt) inneholdende 90 filmdrasjerte tableter (3 pakker med 30 x 1 filmdrasjerte tableter) i hvite ugjennomsiktig PVC/PVdC- aluminium eller aluminium-aluminium perforerte endose blisterpakninger.

Multipakning (kartong) inneholdende 90 filmdrasjerte tablettar (3 pakker med 30 x 1 filmdrasjerte tablettar) i hvite ugjennomsiktig PVC/PVdC- aluminium eller aluminium-aluminium perforerte endose blisterpakningar.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/742/001-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato første gang: 9. januar 2012

Dato for siste fornyelse: 9. september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**KARTONG FOR BLISTERPAKNING MED <30>,<30 x 1>, <90>,<90 x 1> EFAVIRENZ
TEVA 600 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tabletter
efavirenz

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 600 mg efavirenz.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Den inneholder også laktosemonohydrat. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

EU/1/11/742/002 (30 – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/003 (90 – blister PVC/PVDC/alu)

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

EU/1/11/742/007 (30 – blister alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – blister alu/alu)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tablett

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTER BUNT ETIKETT FOR MULTIPAKNING MED 90 (3 PAKKER MED 30 x 1 FILMDRASJERTE TABLETTER) MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tabletter
efavirenz

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 600 mg efavirenz.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Tabletten inneholder også laktosemonohydrat. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 90 (3 pakker med 30 x 1) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/742/004 (bunt multipakning – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (bunt multipakning – blister alu/alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING MED 90 (3 PAKKER MED 30 x 1 FILMDRASJERTE TABLETTER) MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tabletter
efavirenz

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 600 mg efavirenz.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Tabletten inneholder også laktosemonohydrat. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 90 (3 pakker med 30 x 1) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/742/005 (kartong multipakning – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (kartong multipakning– blister alu/alu)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTER BUNT ETIKETT FOR MULTIPAKNING MED 90 (3 PAKKER MED 30 x 1 FILMDRASJERTE TABLETTER) UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tabletter
efavirenz

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 600 mg efavirenz.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Tabletten inneholder også laktosemonohydrat. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmdrasjerte tabletter. Delene av en multipakning kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tablett

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz Teva 600 mg filmdrasjerte tabletter
efavirenz

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Efavirenz Teva 600 mg tabletter, filmdrasjerte efavirenz

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har en sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Efavirenz Teva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Efavirenz Teva
3. Hvordan du bruker Efavirenz Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Efavirenz Teva
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Efavirenz Teva er, og hva det brukes mot

Efavirenz Teva, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV-1)-infeksjon** ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 år og eldre.

Legen har forskrevet Efavirenz Teva til deg fordi du har en HIV-infeksjon. Efavirenz Teva tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Efavirenz Teva

Bruk ikke Efavirenz Teva

- **hvis du er allergisk** overfor efavirenz eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom**
- **hvis du bruker et eller flere** av de følgende legemidlene:
 - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)
 - **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
 - **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)
 - **sekalealkaloider** (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
 - **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
 - **pimozid** (brukes for å behandle visse psykiatriske sykdommer)
 - **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)

Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang. Hvis disse legemidlene tas sammen med Efavirenz Teva, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at Efavirenz Teva slutter å virke som det skal.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Efavirenz Teva.

- **Efavirenz Teva skal tas sammen med andre legemidler som virker mot Hiv-viruset.** Hvis behandlingen med Efavirenz Teva startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindret viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- **Du kan fortsatt smitte andre med HIV** selv om du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer. Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker Efavirenz Teva.
- **Snakk med legen din:**
 - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker. Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*)
 - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar Efavirenz Teva. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
 - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt leveren din fungerer. Eller kan bytte medisinen din med en annen. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta Efavirenz Teva** (se avsnitt 2, *Bruk ikke Efavirenz Teva*)
- **Når du begynner å ta Efavirenz Teva, må du følge med på om du merker:**
 - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
 - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta Efavirenz Teva og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av Efavirenz Teva.
 - **alle tegn på betennelse (inflamasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
 - **problemer i benbyggingen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en benskade som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol,

alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Barn og ungdom

Efavirenz Teva filmdrasjerte tabletter er ikke anbefalt til barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 40 kg.

Andre legemidler og Efavirenz Teva

Du må ikke ta Efavirenz Teva sammen med enkelte andre legemidler. Disse er listet opp i avsnittet 'Bruk ikke Efavirenz Teva', i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og urtepreparater (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Efavirenz Teva kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba*-ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av Efavirenz Teva eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet. **Det er viktig at du informerer legen eller apoteket dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV infeksjon:**
 - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
 - Maraviroc
 - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med Efavirenz Teva hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i Efavirenz Teva.
- **Legemidler som brukes til å behandle hepatitt C virusinfeksjon :** boceprevis, telaprevir, simeprevir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner,** inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med Efavirenz Teva.
- **Legemidler som brukes til å behandle sopplinfeksjoner (antimykotiske midler):**
 - vorikonazol. Efavirenz Teva kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og vorikonazol kan øke mengden efavirenz i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
 - itrakonazol. Efavirenz Teva kan redusere mengden itrakonazol i blodet.
 - posakonazol. Efavirenz Teva kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria:**
 - artemeter/lumefantrin: Efavirenz Teva kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet
 - atovakvon/proguanil: Efavirenz Teva kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Efavirenz Teva kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at Efavirenz Teva sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.

- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz Teva kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon**, (et legemiddel som brukes til å behandle narkotika-avhengighet.): Legen legen kan finne det nødvendig å justere metadondosen din.
- **Sertralin**, (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon.): Legen legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta Efavirenz Teva, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.
- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta Efavirenz Teva, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, for eksempel p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (for eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (for eksempel Implanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). Efavirenz Teva kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar Efavirenz Teva mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med Efavirenz Teva var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba-ekstrakter** (et naturmiddel)

Efavirenz Teva sammen med mat og drikke

Inntak av Efavirenz Teva på tom mage kan redusere antallet bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker Efavirenz Teva.

Graviditet, amming og fertilitet

Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med Efavirenz Teva og i 12 uker etter avsluttet behandling. Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med Efavirenz Teva.

Hvis du kan bli gravid mens du får Efavirenz Teva, må du bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (for eksempel kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (for eksempel implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter et behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med Efavirenz Teva.

Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Hvis du er gravid, bør du bare bruke Efavirenz Teva hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt Efavirenz Teva eller kombinasjonstabletten inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

Du skal ikke amme hvis du bruker Efavirenz Teva.

Kjøring og bruk av maskiner

Efavirenz Teva inneholder efavirens og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet. Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Efavirenz Teva inneholder

9,98 mg laktose (som monohydrat). Kontakt legen før du begynner å bruke dette legemidlet, hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler.

3. Hvordan du bruker Efavirenz Teva

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne er 600 mg en gang daglig.
- Efavirenz Teva dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og Efavirenz Teva)
- Efavirenz Teva skal tas gjennom munnen. Det anbefales at Efavirenz Teva tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (for eksempel svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det anbefales at tablettene svelges hel sammen med vann.
- Efavirenz Teva må tas hver dag.
- Efavirenz Teva skal aldri brukes alene til behandling av HIV. Efavirenz Teva skal alltid tas i kombinasjon med andre medisiner mot HIV.

Bruk av Efavirenz Teva hos barn og ungdom

- Efavirenz Teva filmdrasjerte tabletter er ikke anbefalt til barn som veier mindre enn 40 kg.
- Dosen for barn som veier 40 kg eller mer er 600 mg en gang daglig.

Dersom du tar for mye av Efavirenz Teva

Rådfør deg med lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye Efavirenz Teva. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Efavirenz Teva

Prøv å ikke glemme en dose. **Hvis du glemmer en dose**, ta neste dose så fort som mulig, men du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen eller farmasøyten hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta medisinen på.

Dersom du avbryter behandlingen med Efavirenz Teva

Når din forsyning av Efavirenz Teva begynner å nærme seg slutten, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta medisinen, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes Efavirenz Teva eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med efavirenz i kombinasjon med andre medisiner mot HIV, er hudutslett, og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige; men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med Efavirenz Teva. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med efavirenz.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1-3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar Efavirenz Teva ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker Efavirenz Teva.

Meld fra til legen desrom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)

- utslett

Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, depresjon, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsighet
- problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diarré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet
- følelse av engstelse, følelse av nedtrykthet

Tester kan vise:

- økte leverenzymmer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)

- nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker

- plystre-eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

Tester kan vise:

- økt kolesterol i blodet

Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)

- kløende utslett forårsaket ved en reaksjon med sollys
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Efavirenz Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blister etter Utløpsdato/EXP:. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Efavirenz Teva

- Hver Efavirenz Teva filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg av virkestoffet efavirenz.
- Hjelpstoffene er: mikrokrystalinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, natriumlaurylsulfat, natriumstivelseglykolat (Type A), poloxamer 407 og magnesiumstearat i kjernen. Filmdrasjeringen inneholder hypromellose, laktosemonohydrat, titandioksid, makrogol/PEG 3350, triacetin og gult jernoksid.

Hvordan Efavirenz Teva ser ut og innholdet i pakningen

- Tablett, filmdrasjert: gul, kapselformet filmdrasjert tablett med "Teva" merket på den ene siden og "7541" på den andre.
- Efavirenz Teva leveres i pakninger med 30, 90 filmdrasjerte tabletter eller 30 x 1/ 90 x 1 filmdrasjerte tabletter (i perforerte endose blistere) eller i bunt multipakning eller kartong multipakning som inneholder 90 filmdrasjerte tabletter (3 pakker med 30 x 1 filmdrasjerte tabletter). Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tel/Tél: +32 3 820 73 73
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Danmark Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4498 5511	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Norge Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90
Eesti Teva Eesti esindus UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 007
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
España Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: + 351 214 767 550
France Teva Santé Telephone: +(33) 1 55 91 7800	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 37 20 000	
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland	Slovenská republika

ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Telephone: + 371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: +44 (0) 1977 628 500
Lietuva UAB "Sicor Biotech" Telephone: +370 5 266 02 03	

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.