

 3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Efavirenz "Aurobindo", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28865

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Efavirenz "Aurobindo"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Hver filmovertrukken tablet indeholder 152 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

 Gule, ovale, skrå kant, bikonvekse filmovertrukne tabletter, med "L" præget på den ene side og "11" på den anden side. Størrelsen er 20,1 mm × 9,6 mm

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Efavirenz "Aurobindo" er indiceret til antiviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus ‑1 (hiv‑1)‑1-inficerede voksne, unge og børn fra 3 måneder og opefter, som vejer mindst 3,5 kg.

 Efavirenz er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige patienter med CD4 tal < 50 celler/mm3, eller efter svigtende effekt af proteasehæmmerregimer (PI).

 Selvom der ikke er dokumenteret krydsresistens mellem efavirenz og PI´ere, er der i øjeblikket ikke tilstrækkelige data med hensyn til effekten af efterfølgende brug af PI baseret kombinationsbehandling efter svigtende effekt af regimer, der inkluderer efavirenz.

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Dosering

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

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

 *Voksne og unge over 40 kg:*

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

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

 *Dosisjustering*

 Hvis efavirenz administreres sammen med voriconazol, skal vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og dosis af efavirenz skal reduceres med 50 %, dvs. til 300 mg en gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol er ophørt, bør den initiale dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.5).

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

*Særlige populationer*

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af efavirenz hos børn under 3 måneder eller som vejer mindre end 3,5 kg er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Det anbefales, at efavirenz tages på tom mave. De øgede koncentrationer af efavirenz, der er observeret efter administration af efavirenz sammen med mad, kan føre til forhøjelse af frekvensen af bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

 Samtidig administration med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin), som på grund af konkurrence om CYP3A4 fra efavirenz, kan resultere i hæmning af metaboliseringen. Dette kan medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. hjertearytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression] (se pkt. 4.5).

Elbasvir og grazoprevir bør ikke anvendes sammen med efavirenz på grund af potentielle signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5).

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

Patienter med:

* pludseligt dødsfald eller medfødt forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammer i familien eller med alle andre kliniske tilstande, som vides at forlænge QTc-intervallet.
* symptomatisk hjertearytmi i anamnesen eller klinisk relevant bradykardi eller kongestivt hjertesvigt ledsaget af nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion.
* alvorlig forstyrrelse af elektrolytbalancen, f.eks. hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Patienter der tager lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmisk). Disse lægemidler omfatter:

* antiarytmika klasse IA og III,
* neuroleptika, antidepressiva,
* visse antibiotika inklusive nogle midler af følgende klasse: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika,
* visse non-sedative antihistaminer (terfenadin, astemizol),
* cisaprid,
* flecainid
* visse malariamidler,
* methadon.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

 Efavirenz og den faste kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil, bør ikke administreres samtidigt medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (f.eks. med rifampicin).

Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af *Ginkgo biloba* ekstrakter frarådes (se pkt. 4.5).

 Ved ordinering af lægemidler til brug sammen med efavirenz, bør lægen rådføre sig i det pågældende produktresumé.

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

Udslæt

 Der er rapporteret let til moderat udslæt i kliniske studier med efavirenz, og dette forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos færre end 1 % af de patienter, der er behandlet med efavirenz. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, skal det også overvejes at afbryde behandlingen med andre antiretrovirale lægemidler for at undgå udvikling af resistent virus (se pkt. 4.8).

 Erfaring med efavirenz er begrænset hos patienter, hvor behandling med andre antiretrovirale lægemidler fra NNRTI-klassen blev seponeret (se pkt. 4.8). Efavirenz bør ikke gives til patienter, som har haft livstruende kutan reaktion (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom), mens de fik en anden NNRTI.

Psykiatriske symptomer

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

Symptomer fra nervesystemet

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

 Sent opstået neurotoksicitet, herunder ataksi og encefalopati (bevidsthedssvækkelse, forvirring, psykomotorisk afmatning, psykose, delirium) kan forekomme måneder til år efter start af behandling med efavirenz. Nogle tilfælde af sent opstået neurotoksicitet er forekommet hos patienter med CYP2B6 genetiske polymorfismer, som er forbundet med øgede koncentrationer af efavirenz på trods af standarddosering af efavirenz. Patienter, der udviser tegn og symptomer på svære neurologiske bivirkninger, skal omgående evalueres for at vurdere muligheden for, om disse hændelser er relateret til brugen af efavirenz, og om seponering af efavirenz er påkrævet.

Kramper

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

Levertilfælde

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

Forlænget QTc interval

 Der er set forlænget QTc-interval ved anvendelse af efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

 Overvej alternativer til efavirenz, når dette administreres sammen med et lægemiddel med kendt risiko for *torsade de pointes*, eller når det administreres til patienter med høj risiko for at få *torsade de pointes*.

Virkning af mad

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

 Vægt og metaboliske parametre

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

Osteonekrose

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

Særlige populationer:

*Leversygdom*

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

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

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

*Nyreinsufficiens*

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

*Ældre patienter*

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

*Pædiatrisk population*

Efavirenz er ikke vurderet hos børn under 3 måneder eller børn, som vejer mindre end 3,5 kg. Derfor bør efavirenz ikke gives til børn under 3 måneder.

Efavirenz filmovertrukne tabletter er ikke egnede til børn, der vejer mindre end 40 kg.

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

**Hjælpestoffer:**

**Efavirenz ”Aurobindo” indeholder lactose**

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**Efavirenz ”Aurobindo” indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

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

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

*QT forlængende lægemidler*

 Efavirenz er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler (der kan medføre forlænget QTc-interval eller *torsade de pointes)* såsom: antiarytmika klasse IA og III, neuroleptika og antidepressiva, visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika, visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, visse malariamidler og methadon (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

 Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

 *Kontraindikationer ved samtidig brug*

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

 Elbasvir/grazoprevir

 Samtidig behandling af efavirenz med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologisk respons af elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plamsakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir forårsaget af induktion af CYP3A4 (se pkt. 4.3).

 *Perikon (Hypericum perforatum)*

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

Andre interaktioner

 Interaktion mellem efavirenz og proteasehæmmere, andre antiretrovirale lægemidler end proteasehæmmere og andre ikke-antiretrovirale lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning vises som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔" og én gang hver 8. eller 12. time som "q8h" eller "q12h"). Hvis muligt vises 90 % eller 95 % konfidensinterval i parentes. Studierne er udført hos raske forsøgspersoner, hvis ikke andet er angivet.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)** |

 | **Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen,****gennemsnitlig ændring (%) i AUC, Cmax, Cmin med konfidensintervaller hvis muligta (mekanisme)** | **Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz** |
| **ANTI-INFEKTIVA** |
| **Lægemidler mod hiv** |
| ***Proteasehæmmere (PIer)*** |
| Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad) | Atazanavir (pm):AUC: ↔\* (↓ 9 til ↑ 10)Cmax: ↑ 17 %\* (↑ 8 til ↑ 27)Cmin: ↓ 42 %\* (↓ 31 til ↓ 51) | Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administration af atazanavir og et NNRTI er nødvendig, bør det overvejes at øge dosis for både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg sammen med efavirenz med tæt klinisk monitorering. |
| Atazanavir/ritonavir/efavirenz 400 mg én gang dagligt/200 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad) | Atazanavir (pm):AUC: ↔\*/\*\* (↓ 10 til ↑ 26)Cmax: ↔\*/\*\* (↓ 5 til ↑ 26)Cmin: ↑ 12\*/\*\* (↓ 16 til ↑ 49)(CYP3A4-induktion).\* Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs Cmin kan have negativ indflydelse på effekten af atazanavir.\*\* Baseret på historisk sammenligning. |
| Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg to gange dagligt\*/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)\*lavere end anbefalede doser. Tilsvarende resultater forventes ved de anbefalede doser. | Darunavir:AUC: ↓ 13 %Cmin: ↓ 31 %Cmax: ↓ 15 %(CYP3A4-induktion)Efavirenz:AUC: ↑ 21 %Cmin: ↑ 17 %Cmax: ↑ 15 %(CYP3A4-hæmning) | Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt kan resultere i suboptimal darunavir Cmin. Hvis efavirenz skal bruges i kombination med darunavir/ritonavir, bør darunavir/ritonavir-regime på 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Denne kombination bør anvendes med forsigtighed.Se også ritonavir nedenfor. |
| Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) | Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Se også ritonavir nedenfor. |
| Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. | Anbefales ikke, da eksponering over for begge PI'er forventes at være betydeligt nedsat. |
| Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg én gang dagligt) | Indinavir:AUC: ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47)Cmin: ↓ 40 %Der sås en lignende reduktion i indinavireksponering, når indinavir 1.000 mg q8h blev givet sammen med efavirenz 600 mg dagligt.(CYP3A4-induktion)Efavirenz:Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | Selvom den kliniske betydning af nedsat indinavirkoncentration ikke er fastslået, bør omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion tages i betragtning, når der vælges et regime, der både indeholder efavirenz og indinavir. |
| Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) | Indinavir:AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32)bCmax: ↓ 17 % (↓ 6 til ↓ 26)bCmin: ↓ 50 % (↓ 40 til ↓ 59)bEfavirenz:Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.Geometrisk gennemsnitligt Cmin for indinavir (0,33 mg/l), når det blev givet sammen med ritonavir og efavirenz, var højere end det gennemsnitlige historiske Cmin (0,15 mg/l), når indinavir blev givet alene ved 800 mg q8h. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 6) var indinavirs og efavirenz' farmakokinetik generelt sammenlignelig med data fra ikke-inficerede frivillige. | Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz, når det gives sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.Se også ritonavir nedenfor. |
| Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz Lopinavir/ritonavirtabletter/efavirenz(400/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)(500/125 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) | Væsentligt fald i lopinavir-eksponering.Lopinavirkoncentrationer:↓ 30-40 %Lopinavirkoncentrationer:Samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz. | Sammen med efavirenz bør en øgning af dosis for lopinavir/ritonavir blød kapsel eller oral opløsning på 33 % overvejes (4 kapsler/~ 6,5 ml to gange dagligt i stedet for 3 kapsler/5 ml to gange dagligt).Forsigtighed tilrådes, da denne dosisjustering kan være utilstrækkelig hos nogle patienter. Dosering af lopinavir/ritonavir­tabletter bør øges til 500/125 mg to gange dagligt, når de administreres sammen med efavirenz 600 mg én gang dagligt. Se også ritonavir nedenfor. |
| Nelfinavir/efavirenz(750 mg q8h/600 mg én gang dagligt) | Nelfinavir:AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34)Cmax: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33)Kombinationen var generelt veltolereret. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| Ritonavir/efavirenz(500 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) | Ritonavir:AUC morgen: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33)AUC aften: ↔Cmax morgen: ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38)Cmax aften: ↔Cmin morgen: ↑ 42 % (↑ 9 til ↑ 86)bCmin aften: ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50)bEfavirenz:AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34)Cmax: ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26)Cmin: ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46)b(hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme).Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, var kombinationen ikke veltolereret (bl.a. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesier og forhøjede leverenzymer).Tilstrækkelige data vedrørende tolerans af efavirenz sammen med ritonavir 100 mg i lav dosis (én eller to gange dagligt) er ikke tilgængelige. | Når efavirenz gives sammen med ritonavir i lav dosis, bør muligheden for stigning i incidensen af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes på grund af eventuel farmakodynamisk interaktion. |
| Saquinavir/ritonavir/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. | Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. Se også ritonavir ovenfor. Brug af efavirenz sammen med saquinavir som eneste proteasehæmmer anbefales ikke. |
| **CCR5-antagonist** |
| Maraviroc/efavirenz(100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) | Maraviroc:AUC12: ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51)Cmax: ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62)Koncentrationen af efavirenz er ikke målt, ingen effekt forventes. | Se produktresuméet for lægemiddel indeholdende maraviroc. |
| ***Intergrasehæmmer af genoverførelse*** |
| Intergrasehæmmer af genoverførelseRaltegravir/efavirenz(400 mg enkeltdoser/ -) | Raltegravir:AUC: ↓ 36 %C12: ↓ 21 %Cmax: ↓ 36 %(UGT1A1-induktion) | Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir. |
| **NRTIer og NNRTIer** |
| NRTIer/efavirenz | Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med efavirenz og NRTIer ud over lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproxil. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da NRTIer metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme etaboliseringsenzymer og eliminationsveje. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| NNRTIer/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. | Da anvendelse af to af NNRTIerne ikke viste sig at være gunstig med hensyn til effektivitet og sikkerhed, anbefales samtidig administration af efavirenz og en anden NNRTI ikke. |
| ***Lægemidler mod hepatitis C-virus*** |
| Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gange dagligt/600 mg en gang dagligt) | Boceprevir:AUC: ↔ 19 %\*Cmax: ↔ 8 %Cmin: ↓ 44 %Efavirenz:AUC: ↔ 20 %Cmax: ↔ 11 %(CYP3A-induktion – indvirkning på boceprevir)\*0-8 timerIngen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20 % eller stigning i estimeret gennemsnitsratio på ≤25 % | Boceprevirs plasmakoncentration faldt, når det blev administreret sammen med efavirenz. Den kliniske konsekvens af denne reduktion i boceprevirs dal-plasmakoncentration er ikke blevet vurderet direkte. |
| Telaprevir/efavirenz(1125 mg q8h/600 mg en gang dagligt) | Telaprevir (i forhold til 750 mg q8h):AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27)Cmax: ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24)Cmin: ↓ 25 % (↓ 14 til ↓ 34)Efavirenz:AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26)Cmax: ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32)Cmin: ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19)(CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz) | Hvis efavirenz og telaprevir administreres samtidigt, skal der gives telaprevir 1125 mg hver 8. time. |
| Simeprevir/efavirenz (150 mg en gang dagligt/600 mg en gang dagligt) | Simeprevir:AUC: ↓ 71 % (↓ 67 til ↓ 74)Cmax: ↓ 51 % (↓ 46 til ↓ 56)Cmin: ↓ 91 % (↓ 88 til ↓ 92)Efavirenz:AUC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20 % eller en stigning på ≤25 %(CYP3A4-induktion) | Samtidig administration af simeprevir og efavirenz resulterede i signifikant nedsatplasma-simeprevir som følge af CYP3A-induktion forårsaget afefavirenz, hvilket kan resultere i tab af terapeutisk effekt afsimeprevir. Samtidigadministration af simeprevir og efavirenz frarådes. |
| Sofosbuvir/velpatasvir | ↔sofosbuvir↓velpatasvir↔efavirenz | Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz medførte et fald (ca. 50 %) ved systemisk eksponering af velpatasvir. Virkningsmekanismen for velpatasvir er induktion af efavirenz af CYP3A og CYP2B6. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for sofosbuvir/velpatasvir for yderligere information. |
| Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir | ↓velpatasvir↓voxilaprevir | Samtidig administration af velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir med efavirenz anbefales ikke, da det kan medføre fald i koncentrationerne af velpatasvir og voxilaprevir. Se ordineringsoplysningerne for velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir for yderligere information. |
| Proteasehæmmer:Elbasvir/grazoprevir | ↓elbasvir↓grazoprevir↔efavirenz | Samtidig administration af efavirenz med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir forårsaget af induktion af CYP3A4. Se ordineringsoplysningerne for elbasvir/grazoprevir for yderligere information. |
| Glecaprevir/pibrentasvir | ↓glecaprevir↓pibrentasvir | Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikant fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere information. |
| **Antibiotika** |
| Azithromycin/efavirenz(600 mg enkeltdosis/400 mg én gang dagligt) | Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| Clarithromycin/efavirenz500 mg q12h/400 mg én gang dagligt) | Clarithromycin:AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46)Cmax: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35)Clarithromycins 14- hydroxymetabolit:AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53)Cmax: ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69)Efavirenz:AUC: ↔Cmax: ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19)(CYP3A4-induktion)Udslæt forekom hos 46 % af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin. | Den kliniske betydning af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentration er ikke kendt. Alternativer til clarithromycin (f.eks. azithromycin) kan overvejes.Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. |
| Andre makrolidantibiotika(f.eks. erythromycin)/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. | Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. |
| **Antimykobakterielle lægemidler** |
| Rifabutin/efavirenz(300 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Rifabutin:AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47)Cmax: ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46)Cmin: ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56)Efavirenz:AUC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1)(CYP3A4-induktion) | Den daglige dosis rifabutin bør øges med 50 %, når det administreres sammen med efavirenz. Overvej fordobling af rifabutindosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen sammen med efavirenz. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages individuelle hensyn til tolerabilitet og virologisk respons ved dosisjustering (se pkt. 5.2). |
| Rifampicin/efavirenz(600 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Efavirenz:AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36)Cmax: ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28)Cmin: ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46)(CYP3A4- og CYP2B6-induktion) | Taget sammen med rifampicin kan øgning af efavirenzdosis til 800 mg dagligt hos voksne, der vejer 50 kg eller derover, give samme eksponering som en daglig dosis på 600 mg taget uden rifampicin. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages hensyn til individuel tolerans og virologisk respons, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for rifampicin, inklusive 600 mg. |
| **Antimykotika** |
| Itraconazol/efavirenz(200 mg hver 12. time/600 mg én gang dagligt) | Itraconazol:AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53)Cmax: ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51)Cmin: ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58)(fald i itraconazol­koncentrationen: CYP3A4-induktion)Hydroxyitraconazol:AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55)Cmax: ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52)Cmin: ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60)Efavirenz:Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk forandring. | Da dosisrekommandation for itraconazol ikke kan gives, bør alternativ antimykotisk behandling overvejes. |
| Posaconazol/efavirenz--/400 mg én gang dagligt | Posaconazol:AUC: ↓ 50 %Cmax: ↓ 45 %(UDP-G-induktion) | Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen. |
| Voriconazol/efavirenz(200 mg to gange dagligt/400 mg én gang dagligt)Voriconazol/efavirenz(400 mg to gange dagligt/300 mg én gang dagligt) | Voriconazol:AUC: ↓ 77 %Cmax: ↓ 61 %Efavirenz:AUC: ↑ 44 %Cmax: ↑ 38 %Voriconazol:AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13)\*Cmax: ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53)\*Efavirenz:AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29)\*\*Cmax: ↔\*\*\*sammenlignet med 200 mg alene to gange dagligt\*\*sammenlignet med 600 mg alene én gang dagligt(kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme) | Når efavirenz administreres sammen med voriconazol, bør vedligeholdelsesdosis for voriconazol øges til 400 mg to gange dagligt, og efavirenz-dosis skal reduceres med 50 %, dvs. 300 mg én gang dagligt. Når behandling med voriconazol ophører, bør den initiale dosering for efavirenz genoptages. |
| Fluconazol/efavirenz(200 mg én gang dagligt/400 mg én gang dagligt) | Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| Ketoconazol og andre imidazol-antimykotika | Interaktion er ikke undersøgt. | Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. |
| **Malariamidler** |
| Artemether/lumefantrin/efavirenz(20/120 mg tablet, 6 doser af 4 tabletterover 3 dage/600 mg en gang dagligt) | Artemether:AUC: ↓ 51 %Cmax: ↓ 21 %Dihydroartemisinin:AUC: ↓ 46 %Cmax: ↓ 38 %Lumefantrin:AUC: ↓ 21 %Cmax: ↔Efavirenz:AUC: ↓ 17 %Cmax: ↔(CYP3A4-induktion) | Forsigtighed tilrådes når efavirenz ogartemether/lumefantrin-tabletter tages samtidigt, da et fald i koncentrationen af artemether, dihydroartemisinin ellerlumefantrin kan resultere i nedsat effekt mod malaria. |
| Atovaquon og proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg én gang dagligt) | Atovaquon:AUC: ↓ 75 % (↓ 62 til ↓ 84)Cmax: ↓ 44 % (↓ 20 til ↓ 61)Proguanil:AUC: ↓ 43 % (↓ 7 til ↓ 65)Cmax: ↔ | Samtidig anvendelse af atovaquon/proguanil og efavirenz bør undgås. |
| **Anthelmintika** |
| Praziquantel/efavirenz eller ritonavir(enkeltdosis) | Praziquantel:AUC: ↓ 77 % | Samtidig anvendelse med efavirenz anbefales ikke på grund af et signikant fald i plasmakoncentrationen af praziquantel, med risiko for behandlingssvigt på grund af øget levermetabolisme for efavirenz. Hvis kombinationen er nødvendig, skal en øget dosis af praziquantel overvejes. |
| ***ANTACIDA*** |
| Aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simeticon antacida/efavirenz | Hverken aluminium-/magnesiumhydroxidantacida eller famotidin ændrede absorptionen af efavirenz. | Samtidig administration af efavirenz og lægemidler, som ændrer gastrisk pH, forventes ikke at påvirke absorptionen af efavirenz. |
| ***ANXIOLYTIKA*** |
| Lorazepam/efavirenz(2 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt) | Lorazepam:AUC: ↑ 7 % (↑ 1 til ↑ 14)Cmax: ↑ 16 % (↑ 2 til ↑ 32)Disse forandringer anses ikke for at være klinisk signifikante. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| ***ANTIKOAGULANTIA*** |
| Warfarin/efavirenzAcenocoumarol/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Efavirenz kan medføre stigning eller fald i warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentration og virkning. | Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være nødvendig. |
| ***ANTIKONVULSIVA*** |
| Carbamazepin/efavirenz(400 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Carbamazepin:AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33)Cmax: ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24)Cmin: ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44)Efavirenz:AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40)Cmax: ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26)Cmin: ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53)(fald i carbamazepin-koncentrationen: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationen: CYP3A4- og CYP2B6-induktion).Steady-state AUC, Cmax og Cmin for den aktive carbamazepinepoxid-metabolit forblev uændret. Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke undersøgt. | Dosisrekommandation kan ikke gives. Et alternativt antikonvulsivum bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentration bør monitoreres regelmæssigt. |
| Phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymer | Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen for phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymer, kan eventuelt falde eller stige, når disse administreres samtidigt med efavirenz. | Når efavirenz administreres sammen med et antikonvulsivum, som er et substrat for CYP-isoenzymer, bør regelmæssig monitorering af antikonvulsiva-koncentrationen foretages. |
| Valproinsyre/efavirenz (250 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) | Ingen klinisk signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik. Begrænsede data antyder, at der ikke er klinisk signifikant effekt på valproinsyres farmakokinetik. | Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. Patienterne bør monitoreres mhp. kontrol af krampeanfald. |
| Vigabatrin/efavirenzGabapentin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt.Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og derfor konkurrerer de sandsynligvis ikke om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| ***ANTIDEPRESSIVA*** |
| **Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRIer)** |
| Sertralin/efavirenz(50 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Sertralin:AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50)Cmax: ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40)Cmin: ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58)Efavirenz:AUC: ↔Cmax: ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16)Cmin: ↔(CYP3A4-induktion) | Øgning af sertralindosis bør baseres på klinisk respons.Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. |
| Paroxetin/efavirenz(20 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| Fluoxetin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. stærk CYP2D6-hæmmende virkning, forventes samme mangel på interaktion for fluoxetin. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| **NORADRENALIN OG DOPAMIN GENOPTAGELSESHÆMMER** |
| Bupropion/efavirenz[150 mg enkeltdosis (som depot)/600 mg én gang dagligt] | Bupropion:AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62)Cmax: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 47)Hydroxybupropion:AUC: ↔Cmax: ↑ 50 % (↑ 20 til ↑ 80)(CYP2B6induktion) | Øgning af bupropiondosis bør baseres på klinisk respons, men den maksimale anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. |
| ***ANTIHISTAMINER*** |
| Cetirizin/efavirenz(10 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt) | Cetirizin:AUC: ↔Cmax: ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30)Disse ændringer anses ikke for at være klinisk signifikante.Efavirenz:Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| ***KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER*** |
| **Calciumantagonister** |
| Diltiazem/efavirenz(240 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Diltiazem:AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79)Cmax: ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68)Cmin: ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75)Desacetyl diltiazem:AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84)Cmax: ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69)Cmin: ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75)N-monodesmethyl diltiazem:AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)Cmax: ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44)Cmin: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)Efavirenz:AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18)Cmax: ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26)Cmin: ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26)(CYP3A4-induktion)Stigningen i efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for at være klinisk signifikant. | Dosisjustering af diltiazem bør foretages ud fra klinisk respons (se produktresumé for diltiazem). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. |
| Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin | Interaktion er ikke undersøgt. Når efavirenz gives sammen med en calciumkanalblokker, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, kan calciumkanalblokkerens plasmakoncentration potentielt blive reduceret. | Dosisjustering af calciumkanalblokkere bør foretages ud fra klinisk respons (se produktresumé for calciumkanalblokkeren). |
| ***LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER*** |
| **HMG Co-A reduktasehæmmere** |
| Atorvastatin/efavirenz(10 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Atorvastatin:AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50)Cmax: ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26)2-hydroxy atorvastatin:AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40)Cmax: ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23)4-hydroxy atorvastatin:AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31)Cmax: ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51)Totalt aktive HMG Co-A reduktasehæmmere:AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41)Cmax: ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26) | Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af atorvastatin kan være påkrævet (se produktresumé for atorvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. |
| Pravastatin/efavirenz(40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Pravastatin:AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57)Cmax: ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12) | Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af pravastatin kan være påkrævet (se produktresumé for pravastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. |
| Simvastatin/efavirenz(40 mg én gang dagligt/600 én gang dagligt) | Simvastatin:AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73)Cmax: ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79)Simvastatinsyre:AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68)Cmax: ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58)Totalt aktive HMG Co-A reduktasehæmmere:AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68)Cmax: ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78)(CYP3A4-induktion)Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efivarenz' AUC- eller Cmax -værdier. | Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af simvastatin kan være påkrævet (se produktresumé for simvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. |
| Rosuvastatin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles i stor udstrækning uændret via fæces, interaktion med efavirenz forventes derfor ikke. | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. |
| ***HORMONALE KONTRACEPTIVA*** |
| Oral:Ethinylestradiol + norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Ethinylestradiol:AUC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25)Norelgestromin (aktiv metabolit):AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67)Cmax: ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52)Cmin: ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85)Levonorgestrel (aktiv metabolit):AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87)Cmax: ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83)Cmin: ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90)(induktion af metabolisme).Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaktion.Den kliniske signifikans af disse påvirkninger er ikke kendt. | En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6). |
| Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg enkeltdosis DMPA intramuskulært) | I et 3-måneders interaktionsstudie af lægemidlerne sås ingen signifikante forskelle i MPA's farmakokinetiske parametre mellem de forsøgspersoner, der fik antiretroviral behandling indeholdende efavirenz og de forsøgspersoner, der ikke fik antiretroviral behandling.Lignende resultater blev observeret af andre investigatorer, selvom MPA's plasmakoncentration varierede mere i det andet studie. I begge studier forblev progesteronkoncentrationen i plasma lav hos de forsøgspersoner, der fik efavirenz og DMPA, forenelig med suppression af ovulationen. | På grund af den begrænsede tilgængelige information skal der anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6). |
| Implantat: Etonogestrel/efavirenz | Der kan forventes nedsat eksponering for etonogestrel (CYP3A4-induktion). Der har efter markedsføring været enkelte rapporter om kontraceptivt svigt af etonogestrel hos efavirenz-eksponerede patienter. | Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6). |
| ***IMMUNSUPPRESSIVA*** |
| Immunsuppressiva metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Nedsat eksponering af det immunsuppressive lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz' eksponering. | Dosisjustering kan være nødvendig for det immunsuppressive lægemiddel. Tæt monitorering af de immunsuppressive koncentrationer anbefales i mindst 2 uger (indtil stabil koncentration er nået), når behandling med efavirenz igangsættes eller seponeres. |
| ***NON-OPIOIDE ANALGETIKA*** |
| Metamizol/efavirenz | Samtidig administration af efavirenz og metamizol, som er en inducer af metaboliserende enzymer, inklusive CYP2B6 og CYP3A4, kan medføre en reduktion i plasmakoncentrationen af efavirenz med potentiel nedsat klinisk effekt.  | Derfor tilrådes forsigtighed, når metamizol og efavirenz administreres samtidigt; klinisk respons og/eller lægemiddelniveauer bør monitoreres efter behov. |
| ***OPIOIDER*** |
| Methadon/efavirenz(stabil vedligeholdelse, 35-100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt) | Methadon:AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66)Cmax: ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59)(CYP3A4-induktion).I et studie med hiv-inficerede brugere af intravenøse stoffer resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i nedsat plasmakoncentration af methadon og abstinenssymptomer. Methadondosis øgedes med gennemsnitligt 22 % for at mildne abstinens­symptomerne. | Samtidig administration med efavirenz bør undgås på grund af risikoen for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.3). |
| Buprenorphin/naloxon/efavirenz | Buprenorphin:AUC: ↓ 50 %Norbuprenorphin:AUC: ↓ 71 %Efavirenz:Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | På trods af faldet i buprenorphineksponering udviste ingen patienter abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorphin eller efavirenz er måske ikke nødvendig, når disse gives samtidigt. |

a 90 % konfidensinterval medmindre andet er angivet.

b 95 % konfidensinterval.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

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

 *Kontraception hos mænd og kvinder:*

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

Graviditet

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

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

 Misdannelser er set hos fostre fra efavirenz behandlede aber (se pkt. 5.3).

Amning

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

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

Bivirkningstabel

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

|  |
| --- |
| Immunsystemet |
| Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring |
| Almindelig | Hypertriglyceridæmi\* |
| Ikke almindelig  | Hyperkolesterolæmi\* |
| Psykiske forstyrrelser |
| Almindelig | Abnorme drømme, angst, depression, insomni\* |
| Ikke almindelig | Affektlabilitet, aggression, konfusion, eufori, hallucinationer, mani, paranoia, *psykose‡*, suicidalforsøg, suicidaltanker\*, katatoni\* |
| Sjælden | *Vrangforestillinger‡‡, neuroser‡‡, selvmord‡‡*\* |
| Nervesystemet |
| Almindelig  | *Cerebellar koordinations- og balanceforstyrrelse‡,* opmærksomhedsforstyrrelse (3,6 %), svimmelhed (8,5 %), hovedpine (5,7 %), døsighed (2,0 %)\* |
| Ikke almindelig | Agitstion, amnesi, ataksi, unormal koordination, kramper, abnorm tankevirksomhed, *tremor‡* |
| Ikke kendt | Encefalopati |
| Øjne |
| Ikke almindelig | Sløret syn |
| Øre og labyrint |
| Ikke almindelig  | *Tinnitus‡*, vertigo |
| Vaskulære sygdomme |
| Ikke almindelig | *Flushing‡* |
| Mave-tarm-kanalen |
| Almindelig  | Abdominale smerter, diarré, kvalme, opkastning. |
| Ikke almindelig | Pankreatit. |
| Lever og galdeveje |
| Almindelig  | Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)\*, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)\*, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)\* |
| Ikke almindelig | Akut hepatitis |
| Sjælden  | *Leversvigt‡‡\** |
| Hud og subkutane væv |
| Meget almindelig  | Udslæt (11,6 %)\* |
| Almindelig  | Pruritus |
| Ikke almindelig  | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom\* |
| Sjælden | *Fotoallergisk dermatit‡* |
| Det reproduktive system og mammae |
| Ikke almindelig | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |
| Almindelig  | Træthed |

 \*,*†,‡* Se punktet *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere information.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Oplysninger vedrørende overvågning efter markedsføring*

‡Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring; hyppigheden er dog bestemt på baggrund af data fra 16 kliniske studier (n=3.969).

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

*Udslæt*

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

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

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

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

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

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

 *Symptomer fra nervesystemet:*

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

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

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

Efter markedsføring er der rapporteret om ataksi og encefalopati forbundet med høje koncentrationer af efavirenz, som er opstået måneder til år efter start af behandling med efavirenz (se pkt. 4.4).

 *Leversvigt:*

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

 *Immunreaktiveringssyndrom:*

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

 *Osteonekrose:*

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

 *Unormale laboratorieprøver:*

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

Amylase: I en undergruppe på 1.008 patienter i et klinisk studie, blev der set asymptomatiske stigninger i serumamylase niveauet, til mere end 1,5 gange den øvre normalgrænse hos 10 % af patienterne behandlet med efavirenz og 6 % af patienterne behandlet med kontrolregimer. Den kliniske betydning af den asymptomatiske stigning af serumamylase kendes ikke.

*Metaboliske parametre*

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

**Pædiatrisk population**

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

**Andre særlige populationer**

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

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

**4.10 Udlevering**

 BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk anvendelse, non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AG03.

Virkningsmekanisme:

Efavirenz er en NNRTIer af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetetiv hæmmer af hiv-1 reverse transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant hiv-2 RT eller cellulære DNA-polymeraser (α, β, γ eller δ).

Kardiologisk elektrofysiologi

 Virkningen af efavirenz på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, positivt og placebo-kontrolleret QT-overkrydsningsstudie med faste enkeltsekvenser, 3 perioder, 3 behandlinger, hos 58 raske forsøgspersoner beriget for CYP2B6 polymorfismer. Middel Cmax for efavirenz hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 \*6/\*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage var 2,25 gange middel Cmax, der sås hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 \*1/\*1. Der var et positivt forhold mellem koncentrationen af efavirenz og forlængelsen af QTc-intervallet. På baggrund af forholdet mellem koncentration og QTc-interval er den gennemsnitlige forlængelse af QTc-intervallet og dets øvre grænse for 90 %-konfidensintervallet 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6\*6/\*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage (se pkt. 4.5).

Antiviral aktivitet:

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

Resistens:

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

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

Krydsresistens:

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

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

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

Klinisk virkning

 Efavirenz er ikke undersøgt i kontrollerede studier med patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige CD4 tal < 50 celler/mm3 eller med PI- eller NNRTI-erfarne patienter. Klinisk erfaring i kontrollerede studier med kombinationer, der inkluderer didanosin eller zalcitabin er begrænset.

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

 *Studie 006,* et randomiseret, ublindet studie, sammenlignede efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1.266 patienter, som ikke tidligere var behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTI’ere eller PI´ere. Det gennemsnitlige CD4 celletal ved *baseline* var 341 celler/mm3 og gennemsnitlig hiv-RNA-niveau var 60.250 kopier/ml. I tabel 2 ses effektresultaterne for studie 006, for en undergruppe af 614 patienter, som havde været inkluderet i mindst 48 uger. I analysen af responsraten (non-completer lig med failure analysen [NC = F]), blev patienter, der udgik af studiet tidligt uanset grund, patienter som manglede en hiv-RNA-måling, som enten var forudgået eller blev efterfulgt af en måling over assaygrænsen, formodet at have hiv-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml på de manglende tidspunkter.

**Tabel 2: Effektresultat for studie 006**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Respons hyppigheder (NC = Fa)Plasma hiv-RNA | Middelændring fra baselineCD4celletal Celler/mm3(S.E.M. c) |
| < 400 kopier/ml(95 % C.I. b) | < 50 kopier/ml(95 % C.I. b) |
| Behandlings-regimed | n | 48 uger | 48 uger | 48 uger |
| EFV + ZDV + 3TC | 202 | 67 %(60 %, 73 %) | 62 %(55 %, 69 %) | 187(11,8) |
| EFV + IDV | 206 | 54 %(47 %, 61 %) | 48 %(41 %, 55 %) | 177(11,3) |
| IDV + ZDV + 3TC | 206 | 45 %(38 %, 52 %) | 40 %(34 %, 47 %) | 153(12,3) |

a NC = F, non-completer = failure

b C.I., konfidensinterval.

c S.E.M. Standard afvigelse på middelværdi

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

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

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

**Tabel 3: Effektresultater for studierne ACTG 364 og 020**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Respons hyppigheder (NC = Fa) Plasma hiv-RNA | Middelændring fra baselineCD4 celletal |
| Studienr./ Behandlingsregimerb | n | % | (95 % C.I.c) | % | (95 % C.I.) | celler/mm3  | (S.E.M. d)  |
| Studie ACTG 364 48 uger |  | < 500 kopier/ml | < 50 kopier/ml |  |  |
| EFV + NFV + NRTI´ere  | 65 | 70 | (59, 82) | -- | -- | 107 | (17,9) |
| EFV + NRTI´ere  | 65 | 58 | (46, 70) | -- | -- | 114 | (21,0) |
| NFV + NRTI´ere  | 66 | 30 | (19, 42) | -- | -- | 94 | (13,6) |
| Studie 020 24 uger |  | < 400 kopier/ml | < 50 kopier/ml |  |  |
| EFV + IDV + NRTI´ere  | 157 | 60 | (52, 68) | 49 | (41, 58) | 104 | (9,1) |
| IDV + NRTI´ere  | 170 | 51 | (43, 59) | 38 | (30, 45) | 77 | (9,9) |

a NC = F, noncompleter = failure

b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transkriptasehæmmer; NFV, nelfinavir

c C.I., konfidensinterval for antal patienter med respons

d S.E.M., Standard afvigelse på middelværdi

--- Ikke udført

Pædiatrisk population:

 Studie AI266922 var et ikke-blindet studie til evaluering af EFAVIRENZs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviralnaive og -erfarne pædiatriske patienter. 37 patienter, mellem 3 måneder og 6 år (median 0,7 år) blev behandlet med EFAVIRENZ. Ved *baseline* var det mediane plasma-hiv-RNA 5,88 log10-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 1.144 celler/mm3, og median-CD4+ procent var 25 %. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 132 uger; 27 % af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57 % (21/37) og 46 % (17/37). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 215 celler/mm3, og den mediane stigning i CD4+ procent var 6 %.

 Studie PACTG 1021 var et ikke-blindet studie til evaluering af EFAVIRENZs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviralnaive pædiatriske patienter. 43 patienter, mellem 3 måneder og 21 år (median 9,6 år) blev behandlet med EFAVIRENZ. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-1 RNA 4,8 log10-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 367 celler/mm3, og median-CD4+ procent var 18 %. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 181 uger; 16 % af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 77 % (33/43) og 70 % (30/43). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 238 celler/mm3, og den mediane stigning i CD4+ procent var 13 %.

Studie PACTG 382 var et ikke-blindet studie til evaluering af EFAVIRENZs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med nelfinavir og en NRTI hos antiretroviral-naive og NRTI-erfarne pædiatriske patienter. 102 patienter, mellem 3 måneder og 16 år (median 5,7 år) blev behandlet med EFAVIRENZ. 87 % af patienterne havde tidligere modtaget antiretroviral behandling. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-1 RNA 4,57 log10-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 755 celler/mm3, og median-CD4+ procent var 30 %. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 118 uger; 25 % af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57 % (58/102) og 43 % (44/102). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 128 celler/mm3, og den mediane stigning i CD4+ procent var 5 %.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption:

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

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

 *Virkning af mad:* AUC og Cmax af en enkeldosis på 600 mg efavirenz filmovertrukne tabletter hos ikke-inficerede frivillige blev forøget med henholdsvis 28 % (90 % CI: 22 – 33 %) og 79 % (90 % CI: 58 – 102 %), når dosen blev givet henholdsvis med et måltid med stort fedtindhold og under faste (se pkt. 4.4).

Fordeling:

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

Biotransformation:

 Humane studier og *in vitro*-studier med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af cytokrom P450-systemet med efterfølgende glucuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-studierne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isoenzymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmede P450 isoenzymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studier hæmmede efavirenz ikke CYP2E1og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

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

 Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisering, hvilket kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200 - 400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22-42 % lavere) end forudset samt kortere halveringstid sammenlignet med enkeltdosisadministration (se nedenfor). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponeringen for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduceres ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 1). Selvom *in vitro* data antyder, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modstridende rapporter om både øget og nedsat eksponering for substrater af disse enzymer ved samtidig administration af efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten ved samtidig administration er ikke klarlagt.

Elimination:

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

Leverinsufficiens:

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

Køn, race, ældre:

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

Pædiatrisk population:

De farmakokinetiske parametre for efavirenz ved steady state hos pædiatriske patienter blev forudsagt af en farmakokinetisk populationsmodel og er sammenfattet i Tabel 4 med vægtintervaller, som svarer til de anbefalede doser.

**Tabel 4: Efavirenz’ forudsagt farmakokinetik ved *steady state* (kapsler/kapselpulver) hos hiv-inficerede pædiatriske patienter**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Kropsvægt | Dosis | GennemsnitligAUC(0-24)μM·t | GennemsnitligCmaxμg/ml | GennemsnitligCminμg/ml |
| 3,5-5 kg | 100 mg | 220,52 | 5,81 | 2,43 |
| 5-7,5 kg | 150 mg | 262,62 | 7,07 | 2,71 |
| 7,5-10 kg | 200 mg | 284,28 | 7,75 | 2,87 |
| 10-15 kg | 200 mg | 238,14 | 6,54 | 2,32 |
| 15-20 kg | 250 mg | 233,98 | 6,47 | 2,3 |
| 20-25 kg | 300 mg | 257,56 | 7,04 | 2,55 |
| 25-32,5 kg | 350 mg | 262,37 | 7,12 | 2,68 |
| 32,5-40 kg | 400 mg | 259,79 | 6,96 | 2,69 |
| >40 kg | 600 mg | 254,78 | 6,57 | 2,82 |

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsbestemmelser.

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

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

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

 Carcinogenitetsstudier hos hanmus samt han- og hunrotter var negative. Selvom carcinogenicitetspotentialet hos mennesker ikke er kendt, antyder disse data, at efavirenz' kliniske fordele opvejer den mulige carcinogenicitet hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Mikrokrystallinsk cellulose (klasse – 101) (E460)

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose (LH-21)

Lactosemonohydrat

Hydroxypropylcellulose (lav viskositet klasse)

Kolloid vandfri silica

Crospovidon (type – B)

Natriumlaurilsulfat

Mikrokrystallinsk cellulose (klasse 200) (E460)

Crospovidon (type – A)

Magnesiumstearat

*Filmovertræk:*

Hypromellose type 2910 (E464)

Macrogol

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Efavirenz "Aurobindo" 600 mg filmovertrukne tabletter fås i klare PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger og HDPE-beholdere med hvide polypropylen låg.

Blisterpakninger: 30 og 90 tabletter

HDPE-beholder: 30, 90 og 500 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana FRN 1913

Malta

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 52763

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

 13. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2025