

4. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Efavirenz ”Sandoz”, filmovertrukne tabletter**

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

28199

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz ”Sandoz”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 95,29 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Gul, filmovertrukken, kapselformet tablet (9,6 x 19,2 mm) med en delekærv på begge sider.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Efavirenz ”Sandoz” er indiceret til antiviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus-1 (hiv-1) hos voksne, unge og børn i alderen 3 år og derover.

Efavirenz ”Sandoz” 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'er, 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 ”Sandoz”.

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 ”Sandoz” 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 ”Sandoz” i kombination med nukleosidanaloge revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) med eller uden en PI'er (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt 1 gang dagligt.

Efavirenz filmovertrukne tabletter er ikke egnede til børn, der vejer mindre end 40 kg. Efavirenz fås i andre formuleringer til sådanne patienter. Der henvises til produktresuméet for det pågældende lægemiddel vedrørende pædiatrisk dosering.

*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 én 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 patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at øge dosis af efavirenz til 800 mg/dag (se pkt. 4.5) ved brug af efavirenz i en anden formulering.

Særlige populationer

*Nyreinsufficiens:*

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

*Leverinsufficiens:*

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

*Pædiatrisk population:*

Evavirenz’ sikkerhed og virkning hos børn, der er under 3 år, eller som vejer mindre end 13 kg, er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Tabletterne bør tages hele, men kan deles i to lige store dele, hvis der er behov for dosisjustering eller i tilfælde af synkebesvær.

Det anbefales, at efavirenz tages på tom mave. De forhøjede koncentrationer af efavirenz, som er observeret efter administration af efavirenz sammen med mad, kan føre til en øgning i bivirkningsfrekvensen (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).

Administration sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin), da 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).

Naturlægemidler, som indeholder prikbladet perikon *(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, fx 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 lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika
* visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
* cisaprid
* flecainid
* visse malariamidler
* methadon.

Samtidig administration af elbasvir/grazoprevir på grund af et forventet signifikant fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5). Denne virkning skyldes efavirenz-forårsaget induktion af CYP3A4 eller P-gp og forventes at medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Efavirenz og den faste kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat bør ikke administreres samtidigt medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (f.eks. ved samtidig behandling 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* frarådes (se pkt. 4.5).

Ved ordinering af medicin til brug sammen med efavirenz bør læger konsultere 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, når symptomerne på intolerance er forsvundet. Intermitterende monoterapi og sekventiel reintroduktion af antiretrovirale lægemidler kan ikke tilrådes på grund af forøget risiko for selektion af resistent virus.

Udslæt:

Der er rapporteret mildt til moderat udslæt i kliniske 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).

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

Psykiske symptomer:

Der er indberettet psykiske bivirkninger hos patienter i behandling med efavirenz. Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for disse alvorlige psykiske 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, psykoselignende adfærd 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 undersøgelser i behandling med efavirenz 600 mg dagligt (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder sædvanligvis efter de første 2-4 uger. Patienterne bør informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis vil aftage ved fortsat behandling, og at de ikke er indikatorer for, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiske symptomer.

Sent indtrædende neurotoksicitet, herunder ataksi og encefalopati (bevidsthedssvækkelse, forvirring, psykomotorisk hæmning, psykose, delirium), kan forekomme måneder til år efter påbegyndelse af efavirenzbehandling. Der er set hændelser i form af sent indtrædende neurotoksicitet hos patienter med CYP2B6-genpolymorfismer, der er forbundet med øgede efavirenzniveauer til trods for standarddosering af efavirenz. Patienter, der udviser tegn og symptomer på alvorlige neurologiske bivirkninger, bør straks evalueres for at vurdere, om disse hændelser kan være relateret til brugen af efavirenz, og om efavirenz skal seponeres.

Kramper:

Der er set krampeanfald hos patienter i efavirenzbehandling, oftest hos patienter med krampeanfald i anamnesen. Hos patienter, der får samtidig behandling med krampestillende lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres i leveren, som f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan det være nødvendigt med periodisk monitorering af plasmaniveauerne. I et interaktionsstudie faldt plasmakoncentrationerne af carbamazepin, 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, er forekommet 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 på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk 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 dog mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og øgede niveauer af blodlipider og glucose kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. Hvad angår lipider, er der i nogle tilfælde evidens for en behandlingseffekt, hvorimod der ikke er stærk evidens, der forbinder vægtøgning med en bestemt behandling. Der henvises til fastlagte retningslinjer for hiv-behandling, hvad angår monitorering af blodlipider og glucose. Lipidforstyrrelser bør behandles i henhold til klinisk praksis.

Osteonekrose:   
Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom, og/eller som har været 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 bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

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 der er utilstrækkelige data til at afgøre, om dosisjustering er nødvendig. På grund af den omfattende cytokrom P450-medierede metabolisme af efavirenz og den begrænsede kliniske erfaring hos patienter med kronisk leversygdom 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).

Efavirenz’ sikkerhed og virkning hos patienter med underliggende signifikant leversygdom er ikke klarlagt. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som får antiretroviral kombinations­behandling, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatitis, har øget hyppighed af leverfunktionsabnormiteter under antiretroviral kombinationsbehandling 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 potentielle risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der bliver behandlet med andre lægemidler, der er forbundet med levertoksicitet, anbefales det også at monitorere leverenzymer. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der til produktresuméerne for de pågældende lægemidler.

*Nyreinsufficiens:*

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

*Ældre:*   
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 år eller børn, som vejer mindre end 13 kg. Derfor bør efavirenz ikke gives til børn under 3 år. Efavirenz i form af filmovertrukne tabletter er ikke velegnede til børn, der vejer under 40 kg.

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

Efavirenz ”Sandoz” indeholder natrium og lactose   
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

**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. Derfor kan efavirenz teoretisk set øge eksponeringen for CYP3A4-substrater i starten, og der skal udvises forsigtighed med hensyn til CYP3A4-substrater med 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).

Efavirenz eksponeringen 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).

Samtidig administration af efavirenz og metamizol, som inducerer metaboliserende enzymer, herunder CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsage et fald i plasmakoncentrationen af efavirenz med risiko for fald i klinisk virkning. Derfor tilrådes det at udvise forsigtighed, når metamizol og efavirenz administreres samtidigt; det kliniske respons og/eller lægemiddelniveauet bør om nødvendigt monitoreres.

*QT-forlængende lægemidler*

Efavirenz er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af lægemidler (de kan medføre forlænget QTc-interval og *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*

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

*Kontraindikationer for 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).

Efavirenz må ikke administreres sammen med elbasvir/grazoprevir på grund af et forventet signifikant fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir som følge af induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner, der forventes at medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

*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 det 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. De inducerende virkninger af perikon kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3).

Andre interaktioner

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

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

| **Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)** | **Indvirkning på lægemiddel-koncentrationen, gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, Cmax, Cmin med konfidensintervaller hvis tilgængeligea (mekanisme)** | | **Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***ANTIINFEKTIVA*** | | | | |
| **Lægemidler mod hiv** | | | | |
| **Proteasehæmmere (PI'er)** | | | | |
| Atazanavir/ritonavir/  efavirenz (400 mg én gang dagligt/100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)  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: ↔\* (↓9 to ↑10)  Cmax: ↑17 %\* (↑8 til ↑27)  Cmin: ↓42 %\* (↓31 til ↓51)  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. | | 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 af både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg sammen med efavirenz med tæt klinisk monitorering. | |
| Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg to gange dagligt\*/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)  \*lavere end anbefalet 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)  Fosamprenavir/nelfinavir/  efavirenz  Fosamprenavir/saquinavir/  efavirenz | Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.  Interaktion er ikke undersøgt.  Interaktion er ikke undersøgt. | | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Se også ritonavir nedenfor.  Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.  Anbefales ikke, da eksponeringen 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 indinavireksponeringen, 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 indinavir-koncentration ikke er fastslået, bør omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion tages i betragtning, når der vælges et regime, der både indeholder efavirenz og indinavir.  Dosisjustering er ikke  nødvendig for efavirenz, når det gives sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.  Se også ritonavir nedenfor. | |
| Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) | Indinavir:  AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32)b  Cmax: ↓ 17 % (↓ 6 til ↓ 26)b  Cmin: ↓ 50 % (↓ 40 to ↓ 59)b  Efavirenz:  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 farmakokinetikken af indinavir og efavirenz generelt  sammenlignelig med data fra ikke-inficerede frivillige. | |
| Lopinavir/ritonavir bløde kapsler  eller oral opløsning/efavirenz  Lopinvir/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 lopinavireksponeringen.  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 af 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)b  Cmin aften: ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50)b  Efavirenz:  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 i lav dosis (100 mg 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 mulig 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. | |
| **Integrasehæmmer** | | | | |
| Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdosis/ - ) | Raltegravir:  AUC: ↓ 36 %  C12: ↓ 21 %  Cmax: ↓ 36 %  (UGT1A1-induktion) | | Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir. | |
| **NRTI'er og NNRTI'er** | | | | |
| NRTI'er/efavirenz | Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med efavirenz og NRTI'er ud over lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproxilfumarat. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da NRTI'er metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme metaboliseringsenzymer og eliminationsveje. | | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. | |
| NNRTI'er/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. | | Da anvendelse af to af NNRTI'er ikke viste sig at være gunstig med hensyn til virkning 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 timer  Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller stigning i estimeret gennemsnitsratio på ≤25% | | Boceprevirs dalplasmakoncentration 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  (1,125 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 1,125 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 nedsat plasma-simeprevir som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i et tab af terapeutisk effekt af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og efavirenz frarådes. | |
| Elbasvir/grazoprevir | Elbasvir:  AUC: ↓ 54 %  Cmax: ↓ 45 %  Grazoprevir:  AUC: ↓ 83 %  Cmax: ↓ 87% | | Samtidig administration af efavirenz og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3), fordi det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir som følge af CYP3A4- eller P-gp-induktion (se yderligere oplysninger i produktresuméet for elbasvir/grazoprevir). | |
| Sofosbuvir/velpatasvir  sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir | Sofosbuvir:  Cmax ↑ 38 %  Velpatasvir  AUC ↓ 53 %  Cmax ↓ 47 %  Cmin ↓ 57 %  Forventet:  ↓ Voxilaprevir | | Ved samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og sofosbuvir/velpatasvir er der set signifikante fald i plasmakoncentrationen af velpatasvir som følge af efavirenz-forårsaget CYP3A-induktion, hvilket kan resultere i nedsat terapeutisk virkning af velpatasvir. Selvom det ikke er blevet undersøgt, forventes der et lignende fald i eksponeringen for voxilaprevir. Samtidig administration af efavirenz og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se yderligere oplysninger i produktresuméet for sofosbuvir/velpatasvir and sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). | |
| 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 nogen af disse lægemidler. | |
| Clarithromycin/efavirenz  (500 mg q12h/400 mg én gang dagligt) | Clarithromycin:  AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46)  Cmax: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35)  Clarithromycin 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. | |
| **Anthelmintiske lægemidler** | | | | |
| Praziquantel/Efavirenz | | Praziquantel:  AUC: ↓ 77% | | Samtidig anvendelse af efavirenz med praziquantel anbefales ikke på grund af et signifikant fald i koncentrationer af praziquantel i plasma, med risiko for behandlingssvigt på grund af øget levermetabolisme for efavirenz. Hvis kombinationen er nødvendig, skal en øget dosis af praziquantel overvejes. |
| **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 patienter, 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  to gange dagligt alene  \*\* sammenlignet med 600 mg én gang dagligt alene  (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme) | | Når efavirenz administreres sammen med voriconazol, bør vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg to gange dagligt, og efavirenzdosis skal reduceres med 50 %, dvs. 300 mg én gang dagligt. Når behandling med voriconazol ophører, bør den initiale dosering af 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 imidazolantimykotika | Interaktion er ikke undersøgt. | | Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. | |
| **Malariamidler** | | | | |
| Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser af 4 tabletter over 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 og artemether/lumefantrin-tabletter tages samtidigt, da fald i koncentrationen af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i nedsat effekt mod malaria. | |
| Atovaquon og proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg én gang dagligt) | Atovaquon:  AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84)  Cmax : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61)  Proguanil:  AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65)  Cmax:↔ | | Samtidig anvendelse af atovaquon/proguanil og efavirenz bør undgås. | |
| ***ANTACIDA*** | | | | |
| Aluminium-hydroxidmagnesium-hydroxid-simeticon  antacida/efavirenz  (30 ml enkeltdosis/400 mg  enkeltdosis)  Famotidin/efavirenz (40 mg enkeltdosis/400 mg enkeltdosis) | Hverken aluminium-  /magnesiumhydroxidantacida eller famotidin ændrede absorptionen af efavirenz. | | Samtidig administration af efavirenz og lægemidler, som ændrer gastrisk pH, forventes ikke at påvirke absorptionen af efavirenz. | |
| ***ANXIOLYTIKA*** | | | | |
| Lorazepam/efavirenz  (2 mg enkeltdosis/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/efavirenz  Acenocoumarol/Efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt.  Efavirenz kan medføre stigning eller fald i warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentration og virkning. | | Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være nødvendig. | |
| ***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).  Ved steady-state forblev AUC, Cmax og Cmin for den aktive  carbamazepinepoxid-metabolit 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 af for CYP450-  isoenzymer | Interaktion er ikke undersøgt.  Plasmakoncentrationen af  phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP450-isoenzymer, kan eventuelt falde eller stige, når disse administreres samtidigt med  efavirenz. | | Når efavirenz administreres sammen med et antikonvulsivum, som er et substrat for CYP450- 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 farmakokinetikken af efavirenz. Begrænsede data antyder, at der ikke er klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken af valproinsyre. | | Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.  Patienterne bør monitoreres mhp. kontrol af krampeanfald. | |
| Vigabatrin/efavirenz  Gabapentin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og derfor konkurrerer de sandsynligvis ikke om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz. | | Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. | |
| ***ANTIDEPRESSIVA*** | | | | |
| **Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'er)** | | | | |
| 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 dopamingenoptagelseshæmmer** | | | | |
| 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 enkeltdosis/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)  Desacetyldiltiazem:  AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84)  Cmax: ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69)  Cmin: ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75)  N-monodesmethyldiltiazem:  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 de farmakokinetiske parametre for efavirenz 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 calciumantagonist, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, kan plasmakoncentrationen af calciumantagonisten potentielt blive reduceret. | | Dosisjustering af calciumantagonister bør foretages ud fra klinisk respons (se produktresumé for calciumantagonisten). | |
| ***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-hydroxyatorvastatin:  AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40)  Cmax: ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23)  4-hydroxyatorvastatin:  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 mg 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 AUC eller Cmax af efavirenz. | | Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt.  Dosisjustering af simvastatin kan være påkrævet (se produktresuméet 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. | |
| ***HORMONAL KONTRACEPTION*** | | | | |
| 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 virkninger er ikke kendt. | | Der skal anvendes en sikker barrieremetode i tillæg til hormonal kontraception (se pkt. 4.6). | |
| Injektion:  Depomedroxyprogesteron-acetat (DMPA)/efavirenz  (150 mg enkeltdosis DMPA  intramuskulært) | I en 3-måneders interaktionsundersøgelse af lægemidlerne sås ingen signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre for MPA mellem de forsøgsdeltagere, der fik antiretroviral behandling indeholdende efavirenz, og de forsøgsdeltagere, der ikke fik antiretroviral behandling. Lignende resultater blev observeret af andre investigatorer, selvom plasmaniveauerne af MPA varierede mere i det andet studie. I begge studier forblev progesteronkoncentrationen i plasma lav hos de forsøgsdeltagere, der fik efavirenz og DMPA, hvilket stemmer overens med suppression af ovulationen. | | På grund af den begrænsede tilgængelige information skal der anvendes en sikker barrieremetode som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6). | |
| Implantat:  Etonogestrel/efavirenz | Nedsat eksponering for etonogestrel må forventes (CYP3A4-induktion). Efter markedsføring er der lejlighedsvist rapporteret om kontraceptionssvigt med etonogestrel hos patienter, der fik efavirenz. | | Der skal anvendes en sikker barrieremetode som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6). | |
| ***IMMUNOSUPPRESSIVA*** | | | | |
| Immunosuppressiva, der  metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciclosporin, tacrolimus,  sirolimus)/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt.  Nedsat eksponering for det immunsupprimerende lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunosuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenzeksponeringen. | | Dosisjustering af det immunundertrykkende middel kan være nødvendig. Tæt monitorering af koncentrationen af immunosuppressiva anbefales i mindst 2 uger (indtil stabil koncentration er nået), når behandling med efavirenz igangsættes eller seponeres. | |
| ***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 buprenorphineksponeringen udviste ingen patienter abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorphin eller efavirenz er måske ikke nødvendig, når disse gives samtidigt. | |

a 90 % konfidensinterval med mindre andet er angivet.

b 95 % konfidensinterval.

*Andre interaktioner:* Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Med nogle screnning-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**

*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:

Efavirenz bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver sådan behandling. Kvinder i den fertile alder bør gennemgå graviditetstestning før initiering af efavirenz (se pkt. 5.3).

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 (eksklusive efavirenzholdige kombinationstabletter i faste doser). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med fastdosis-kombinationstabletten indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

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

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

Amning:

Det er påvist, at 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 ”Sandoz”. For at undgå overførsel af hiv anbefales det, at hiv-smittede kvinder ikke ammer deres børn under nogen omstændigheder.

Fertilitet:

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

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

Ikke mærkning.

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

* 1. **Bivirkninger**

**Resumé af sikkerhedsprofilen**

Efavirenz er undersøgt hos mere end 9.000 patienter. I en undergruppe med 1.008 voksne patienter, som fik 600 mg efavirenz dagligt i kombination med PI'er og/eller NRTI'er 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 behandlingen 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 ”Sandoz” sammen med mad kan øge efavirenzeksponeringen og føre til øget hyppighed af bivirkninger (se pkt. 4.4).

Den langsigtede sikkerhedsprofil for regimer indeholdende efavirenz blev evalueret i en kontrolleret undersøgelse (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 investigatortilskrivning), som er rapporteret i kliniske undersøgelser af 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. Hyppighed 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).

|  |  |
| --- | --- |
| 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†,* selvmordsforsøg, selvmordstanker, 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 | Agitation, 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 | *Rødmen†* |
| 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 pkt. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere information.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Oplysninger vedrørende efter-markedsføringsovervågning*† Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring; hyppigheden er dog bestemt på baggrund af data fra 16 kliniske undersøgelser (n=3.969).

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

*Udslæt*

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

Udslættene er for det meste milde til moderate makulopapuløse huderuptioner, der optræder inden for de første 2 uger efter påbegyndelse af efavirenzbehandlingen. 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.

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

*Psykiske symptomer*

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Efavirenzregime | Kontrolregime |
|  | (n=1,008) | (n=635) |
| - Svær depression | 1,6 % | 0,6 % |
| - Selvmordstanker | 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 af ovennævnte bivirkninger, der varierer fra 0,3 % for maniske reaktioner til 2,0 % for både svær depression og selvmordstanker. Der har ligeledes efter markedsføring været indberetninger om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende adfærd og katatoni.

*Symptomer fra nervesystemet*

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

Symptomer fra nervesystemet debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1-2 behandlingsdage og forsvinder i reglen efter de første 2-4 uger. I et studie med ikke-inficerede frivillige forsøgsdeltagere 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, der var forbundet med høje efavirenzniveauer, og som indtrådte måneder til år efter påbegyndelse af efavirenzbehandling (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 transplantation eller død.

*Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der 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 dog 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).

*Abnorme 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 % af patienterne i kontrolgruppen efter langtidsbehandling). Isolerede forhøjelser af GGT hos patienter, som får efavirenz, kan afspejle enzyminduktion. I langtidsstudiet (006) afbrød 1% af patienterne i hver behandlingsarm behandlingen pga. problemer fra lever eller galdeveje.

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

*Metaboliske parametre*

Vægten og niveauerne af blodlipider og glucose 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 hyppigere hos børn (i et klinisk studie med 57 børn, der fik efavirenz i en periode på 48 uger, blev der rapporteret om udslæt hos 46 %) og var oftere af en højere grad end hos voksne (der blev rapporteret om svært udslæt hos 5,3 % af børnene). Profylakse med passende antihistaminer inden initiering af efavirenzbehandling kan overvejes. Symptomer fra nervesystemet forekom tilsyneladende mindre hyppigt hos børn og var oftest milde, selvom det er svært for små børn at rapportere om sådanne symptomer. I studiet med 57 børn oplevede 3,5 % af patienterne symptomer fra nervesystemet af moderat sværhedsgrad, primært svimmelhed. Der var ingen børn, der oplevede svære symptomer, eller som måtte have behandlingen seponeret på grund af symptomer fra nervesystemet.

Andre særlige populationer

*Leverenzymer hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B eller C:* I langtidsdata fra studie 006 var der 137 af de patienter, der blev behandlet med efavirenzholdige regimer (median behandlingsvarighed 68 uger), og 84 af de patienter, der blev behandlet med kontrolregimer (median behandlingsvarighed 56 uger), der var seropositive ved screening for hepatitis B (overfladeantigen-positive) og/eller C (hepatitis C-antistof-positive). Blandt co-inficerede patienter i undersøgelse 006 steg ASAT til mere end fem gange ULN hos 13 % af de patienter, der fik efavirenz, og hos 7 % af patienterne i kontrolgruppen, og ALAT steg til mere end fem gange ULN hos henholdsvis 20 % og 7 %. Blandt de co-inficerede patienter stoppede 3 % i efavirenzgruppen 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 dagligt, 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 vitale tegn 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

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI'er af hiv-1. Efavirenz er en non-kompetetiv hæmmer af hiv-1-revers 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 var nødvendig for at opnå 90-95 % hæmning af vildtype- eller zidovudinresistente laboratorieisolater og kliniske isolater *in vitro,* varierede fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinjer, perifere mononukleare blodlegemer (PBMC'er) og makrofag-/monocytkulturer.

Resistens

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

K103N var den hyppigst sete RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede markant reboundfænomen af virus i blodet i løbet af kliniske 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 hyppigheder 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 lægemidler, 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'er. To ud af tre undersøgte delavirdinresistente, kliniske isolater var krydsresistente over for efavirenz og indeholdt K103N-substitutionen. Et tredje isolat, som var bærer af en substitution på position 236 af RT, var ikke krydsresistent over for efavirenz.

Virale isolater, der er indhentet fra PBMC'er fra patienter, der var inkluderet i kliniske efavirenzstudier, og som viste tegn på behandlingssvigt (reboundfænomen af virus i blodet) blev vurderet med henblik på følsomhed over for NNRTI'er. 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'er er lille på grund af de forskellige enzymmål, der er involverede. Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'er er lille på grund af de forskellige bindingssteder på målet og virkningsmekanismer.

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 fra 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'er og/eller PI'er 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 var 1.000 mg hver 8. time, når det blev anvendt i kombination med efavirenz, og 800 mg hver 8. time, når det blev anvendt uden efavirenz. Nelfinavirdosis var 750 mg 3 gange dagligt. Standarddoserne af NRTI'er, givet hver 12. time, blev anvendt i hver af disse studier.

*Studie 006,* en randomiseret, ublindet undersøgelse, sammenlignede efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1.266 patienter, som ikke tidligere var behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTI’er eller PI'er. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved baseline var 341 celler/mm3,og det gennemsnitlige hiv-RNA-niveau ved baseline var 60.250 kopier/ml. I Tabel 2 ses effektresultaterne af studie 006 for en undergruppe af 614 patienter, som havde været inkluderet i mindst 48 uger. I analysen af responsraten (*non-completer equals 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**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | Responsrater(NC = Fa)  Plasma-hiv-RNA | | Middel-ændring fra  baseline i CD4 celletal Celler/mm3  (S.E.M.)c |
|
|
|
|  |  |  | < 400 kopier/ml | < 50 kopier/ml |
|  |  |  | (95 % C.I.b) | (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. Standardafvigelse 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 andelen af patienter med hiv-RNA < 400 kopier/ml, hiv-RNA < 50 kopier/ml og med hensyn til middelændring fra baseline i CD4-celletal.

Effektresultater fra studie 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 hos de patienter, som skiftede NRTI’er.

**Tabel 3: Effektresultater fra studie ACTG 364 og 020**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | Responsrater (NC = Fa)  Plasma-hiv-RNA | | | Middelændring fra | |
|  |  |  |  | baseline i CD4-celletal | |
|  |  |  |  |  | |
|  | Studienr./  Behandlingsregimerb | n | % | (95% C.I.c) | % | (95% C.I.) | celler/mm3 | (S.E.M.d) |
|  |
|  | Studie ACTG 364 |  | < 500 kopier/ml | | < 50 kopier/ml | |  |  |
|  | 48 uger |  |  |  |  |  |  |  |
|  | EFV + NFV + NRTI'er | 65 | 70 | (59, 82) | --- | --- | 107 | (17,9) |
|  | EFV + NRTI'er | 65 | 58 | (46, 70) | --- | --- | 114 | (21,0) |
|  | NFV + NRTI'er | 66 | 30 | (19, 42) | --- | --- | 94 | (13,6) |
|  |  |  |  | |  | |  |  |
|  | Undersøgelse 020 |  | < 400 kopier/ml | | < 50 kopier/ml | |  |  |
|  | 24 uger |  |  |  |  |  |  |  |
|  | EFV + IDV + NRTI´ere | 157 | 60 | (52, 68) | 49 | (41, 58) | 104 | (9.1) |
|  | IDV + NRTI´ere | 170 | 51 | (43, 59) | 38 | (30, 45) | 77 | (9.9) |
|  |  | |  |  |  |  |  |  |

a NC = F, noncompleter = failure

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

c C.I., konfidensinterval for antal patienter med respons d S.E.M., Standardafvigelse på middelværdi

--- Ikke udført

Pædiatrisk population:

ACTG 382 er et igangværende ukontrolleret studie hos 57 NRTI-erfarne pædiatriske patienter (3-16 år) til karakterisering af efavirenz’ farmakokinetik, antivirale aktivitet og sikkerhed ved kombination med nelfinavir (20-30 mg/kg tre gange dagligt) og én eller flere NRTI’er. Startdosen af efavirenz var ækvivalent med en dosis på 600 mg (justeret ud fra beregnet legemsstørrelse baseret på vægt). Responsraten, baseret på en analyse (NC = F) af procentdelen af patienter med HIV/RNA i plasma < 400 kopier/ml efter 48 uger, var 60 % (95 % CI 47; 72), og 53 % (CI 40; 66) baseret på procentdelen af patienter med HIV-RNA i plasma < 50 kopier/ml. Middelantallet af CD4-celler var forøget med 63 ± 34,5 celler/mm3 i forhold til baseline. Responsvarigheden var den samme som hos voksne patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af efavirenz 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 til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer (3-5 timer) ændredes ikke efter gentagne doseringer, og steady-state-plasmakoncentrationerne blev nået på 6-7 dage.

Hos 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 dagligt var det gennemsnitlige steady-state-Cmax 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [gennemsnit ± S.D. ( % C.V.)], steadystate-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 dagligt 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

Studier af mennesker og *in vitro*-studier 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 efavirenzmetaboliseringen, 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.

Plasmaeksponeringen af efavirenz 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 og sværhedsgrad af efavirenzassocierede bivirkninger kan dog ikke udelukkes.

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme, hvilket kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede gentagne 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 gentagne 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 eneste patient med svær leverinsufficiens (Child Pugh-klasse C), hvilket indikerer en risiko for en langt større grad af akkumulering. Et studier med gentagen dosering viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken af efavirenz 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 farmakokinetikken af efavirenz.

Køn, race, ældre

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

Pædiatrisk population

Hos 49 pædiatriske patienter, der fik en dosis, der var ækvivalent med en dosis på 600 mg efavirenz (dosis blev justeret ud fra beregnet legemsstørrelse baseret på vægt), var Cmax ved steady-state 14,1 μM, Cmin ved steady-state var 5,6 μM, og AUC var 216 μM t. Efavirenz’ farmakokinetik var den samme hos pædiatriske patienter som hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsbestemmelser.

Efavirenz inducerede føtal resorption hos rotter. Der blev set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenzbehandlede cynomolgusaber, der fik doser, 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 gennemsnitlige AUC-værdier, der var ca. 2 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved brug af den anbefalede 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 i doser, der gav plasma-AUC-værdier, der var 4-13 gange højere end dem, der ses hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

Karcinogenitetsstudier af hanmus samt han- og hunrotter var negative. Selvom karcinogenicitetspotentialet hos mennesker ikke er kendt, antyder disse data, at de kliniske fordele ved efavirenz opvejer den mulige karcinogenicitetsrisiko hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Croscarmellosenatrium

Cellulose, mikrokrystallinsk

Natriumlaurilsulfat

Hydroxypropylcellulose

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose (E 464)

Quinolingult aluminium lake (E 104)

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Rød jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Opbevaringstid efter første åbning af tabletbeholderen: 2 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

* HDPE-beholder med børnesikret polypropylenlåg med forsegling og indeholdende en tørrekapsel med silicagel.
* Hvid, uigennemsigtigt PVC/Aclar/Al-blisterpakning.

Pakningsstørrelser:

* Beholder: 30, 90 (3x30) eller 120 (4x30) filmovertrukne tabletter.
* Blister:10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 eller 120 filmovertrukne 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**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50123

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. november 2024