

---

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Viatris 600 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per filmomhulde tablet 600 mg efavirenz.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 128 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet met afgeronde randen met de inscriptie “M” aan de ene zijde en “EV6” aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Efavirenz Viatris is aangewezen bij antivirale combinatiebehandelingen van met humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 maanden en ouder en met een gewicht van ten minste 3,5 kg.

Efavirenz Viatris is niet voldoende bestudeerd bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte, dat wil zeggen bij patiënten met een CD4-celtelling < 50 cellen/mm<sup>3</sup>, of na een falende proteaseremmer (PI)-bevattende behandeling. Hoewel er geen kruisresistentie van efavirenz met PI's is vastgesteld, zijn er momenteel onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van een combinatietherapie met een PI als die wordt ingesteld nadat een Efavirenz Viatris-bevattende behandeling heeft gefaald.

Voor een overzicht van de klinische en farmacodynamische informatie, zie rubriek 5.1.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hiv-infectie.

#### Dosering

Efavirenz moet in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Om de verdraagbaarheid van bijwerkingen aan het zenuwstelsel te verbeteren wordt toediening voor het slapen gaan aanbevolen (zie rubriek 4.8).

*Volwassenen en adolescenten die meer dan 40 kg wegen:* de aanbevolen dosering van efavirenz in combinatie met nucleoside-analogue-reverse transcriptaseremmers (NRTI's) met of zonder een PI (zie rubriek 4.5) is 600 mg oraal eenmaal daags.

Efavirenz Viatris filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen die minder dan 40 kg wegen. Er zijn andere formuleringen met efavirenz beschikbaar voor deze patiënten.

*Dosisaanpassing:* als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met voriconazol, moet de onderhoudsdosering voriconazol verhoogd worden naar 400 mg tweemaal daags en moet de dosis efavirenz verminderd worden met 50 % naar 300 mg eenmaal daags. Als de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de begintosis efavirenz weer worden hervat (zie rubriek 4.5).

Als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine bij patiënten met een gewicht van 50 kilo of meer, kan verhoging van de dosis efavirenz naar 800 mg/dag worden overwogen met beschikbare efavirenz formuleringen (zie rubriek 4.5).

### *Speciale populaties*

*Nierfunctiestoornis:* de farmacokinetiek van efavirenz is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie; echter, minder dan 1 % van een dosis efavirenz wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, zodat de invloed van een nierfunctiestoornis op de uitscheiding van efavirenz minimaal zou moeten zijn (zie rubriek 4.4).

*Leverfunctiestoornis:* patiënten met een lichte leverziekte kunnen worden behandeld met de dosering efavirenz die normaliter voor hen wordt aanbevolen. De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op dosisafhankelijke bijwerkingen, vooral symptomen met betrekking tot het zenuwstelsel (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van efavirenz bij kinderen onder de 3 maanden of met een gewicht van minder dan 3,5 kg is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Aanbevolen wordt efavirenz op een lege maag in te nemen. De verhoogde concentraties efavirenz die na toediening van efavirenz met voedsel optreden, kunnen de frequentie van bijwerkingen verhogen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh classificatie C) (zie rubriek 5.2).
- Gelijktijdige toediening met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil of ergotalkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylergonovine) worden gebruikt, omdat competitie door efavirenz om CYP3A4 kan resulteren in een inhibitie van het metabolisme en potentieel ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen kan uitlokken (bijvoorbeeld hartritmestoornis, langdurige sedatie of respiratoire depressie) (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van elbasvir (EBR) en grazoprevir (GZR) vanwege de kans op significante verlagingen van de plasmaconcentraties van EBR en GZR (zie rubriek 4.5).
- Kruidenpreparaten met Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) gezien de kans op een verlaagde plasmaconcentratie en verminderd klinisch effect van efavirenz (zie rubriek 4.5).

Patiënten met:

- een familiegeschiedenis van plotseling dood of van aangeboren verlenging van het QTc-interval in elektrocardiogrammen, of met een andere klinische aandoening die bekend staat om verlenging van het QTc-interval;
- een geschiedenis van symptomatische hartritmestoornissen of met een klinische relevante bradycardie of met congestief hartfalen samen met een gereduceerde linkerventrieklejectiefractie;
- ernstige verstoringen van de elektrolytenbalans, bijvoorbeeld hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die het QTc-interval verlengen (proaritmica).

De geneesmiddelen omvatten:

- klasse IA- en III-geneesmiddelen tegen hartritmestoornis;
- antipsychotica, antidepressiva;
- bepaalde antibiotica waaronder stoffen die behoren tot de volgende klassen: macroliden, fluoroquinolonen, antischimmelmiddelen uit de imidazool- en triazoolgroep;
- bepaalde niet-sederende antihistaminica (terfenadine, astemizol);
- cisapride;
- flecaïnide;
- bepaalde antimalairamiddelen;
- methadon.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Efavirenz mag niet als monotherapie voor een hiv-behandeling worden gebruikt en mag evenmin als enig geneesmiddel worden toegevoegd aan een behandeling die niet het gewenste resultaat oplevert. Bij gebruik van efavirenz als monotherapie kan het virus snel resistent worden. Bij de keuze van nieuwe antiretrovirale middelen voor combinatietherapie met efavirenz moet rekening worden gehouden met mogelijke virale kruisresistentie (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van efavirenz met de vaste combinatie van efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen tenzij dit noodzakelijk is voor dosis aanpassing (bijvoorbeeld met rifampicine).

Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir met efavirenz wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz kan een significante verlaging betekenen van de plasmaconcentraties van glecaprevir en pibrentasvir, wat leidt tot verminderd therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Ginkgo biloba extracten wordt niet aanbevolen, evenals de combinatie met praziquantel (zie rubriek 4.5).

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen die gelijktijdig met efavirenz worden ingenomen dient de arts de betreffende productinformatie te raadplegen.

Als een antiretroiraal geneesmiddel in een combinatietherapie vanwege vermoedelijke intolerantie wordt onderbroken, moet men ernstig overwegen om gelijktijdig alle andere antiretrovirale geneesmiddelen te stoppen. Toediening van de antiretrovirale geneesmiddelen moet gelijktijdig worden hervat zodra intolerantieproblemen zijn verdwenen. Een intermitterende monotherapie of hervatting van de verschillende antiretrovirale geneesmiddelen op verschillende tijdstippen wordt niet aanbevolen vanwege verhoogd risico op selectie van resistent virus.

*Uitslag*: lichte tot matige huiduitslag is waargenomen tijdens klinische studies met efavirenz en verdwijnt gewoonlijk bij voortzetting van de therapie. Geschikte antihistaminica en/of corticosteroïden kunnen de tolerantie verbeteren en de uitslag sneller doen verdwijnen. Ernstige huiduitslag met blaren, vochtige desquamatie of ulceratie is waargenomen bij minder dan 1 % van de patiënten die met efavirenz zijn behandeld. De incidentie van erythema multiforme of syndroom van Stevens-Johnson was ongeveer 0,1 %. Therapie met efavirenz moet worden stopgezet als de patiënten een ernstige uitslag vertonen met blaren, desquamatie, mucosaletsels of koorts. Bij onderbreking van de behandeling met efavirenz moet ook worden overwogen de andere antiretrovirale medicatie te

onderbreken om het ontstaan van resistentie van het geneesmiddel voor het virus te vermijden (zie rubriek 4.8).

Ervaring met efavirenz bij patiënten die stopten met andere antiretrovirale middelen uit de NNRTI-klasse is beperkt (zie rubriek 4.8). Efavirenz wordt niet aanbevolen bij patiënten die een levensbedreigende huidreactie (bijvoorbeeld syndroom van Stevens-Johnson) kregen bij gebruik van een andere NNRTI.

*Psychische symptomen:* bij patiënten die met efavirenz zijn behandeld, zijn psychische bijwerkingen gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen lijken een groter risico te hebben op deze ernstige psychische bijwerkingen. Met name kwam ernstige depressie bij degenen met depressie in de voorgeschiedenis vaker voor. Sinds de introductie van het product zijn er ook meldingen van ernstige depressie, overlijden door zelfdoding, waanvoorstellingen, psychoseachtig gedrag en catatonie. Patiënten moet het advies gegeven worden dat als zij symptomen krijgen zoals ernstige depressie, psychose of suïcidale gedachten, zij direct contact moeten opnemen met hun arts om na te gaan of deze symptomen mogelijk verband houden met het gebruik van efavirenz en zo ja, vast te stellen of de risico's van voortgezet gebruik zwaarder wegen dan de gunstige effecten (zie rubriek 4.8).

*Neurologische symptomen:* symptomen waaronder, maar niet beperkt tot, duizeligheid, slaperigheid, slapeligheid, concentratiestoornissen en abnormaal dromen zijn vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die in klinisch onderzoek efavirenz 600 mg/dag kregen (zie rubriek 4.8). Neurologische symptomen beginnen meestal tijdens de eerste dag of de eerste twee dagen van de behandeling en verdwijnen over het algemeen na de eerste 2 – 4 weken. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat als deze veelvoorkomende verschijnselen optreden, deze meestal bij voortzetting van de therapie verbeteren en dat deze niet het optreden van de minder vaak voorkomende psychische bijwerkingen in een later stadium voorspellen.

*Toevallen:* bij volwassen en pediatrie patiënten die efavirenz kregen zijn convulsies waargenomen, meestal bij een bekende voorgeschiedenis van toevallen. Bij patiënten die gelijktijdig anticonvulsiva krijgen die voornamelijk door de lever worden gemetaboliseerd, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital, kan het nodig zijn periodiek de plasmaconcentraties te controleren. In een geneesmiddelinteractieonderzoek waren bij gelijktijdige toediening van carbamazepine met efavirenz de plasmaconcentraties carbamazepine verlaagd (zie rubriek 4.5). Bij alle patiënten met toevallen in de voorgeschiedenis moet voorzichtigheid worden betracht.

*Bijwerkingen op de lever:* enkele meldingen van leverfalen sinds de introductie van het product traden op bij patiënten zonder eerder bestaande leveraandoening of andere identificeerbare risicofactoren (zie rubriek 4.8). Controle van leverenzymen moet worden overwogen bij patiënten zonder eerder bestaand leverfalen of andere risicofactoren.

*QTc verlenging:* QTc verlenging is waargenomen bij gebruik van efavirenz (zie rubriek 4.5 en 5.1). Overweeg alternatieven voor efavirenz wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend met een geneesmiddel met een bekend risico op torsade de pointes of wanneer toegediend aan patiënten met een verhoogd risico op torsade de pointes.

*Effect van voedsel:* de toediening van Efavirenz Viatris met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz verhogen (zie rubriek 5.2) en kan tot een hogere frequentie van ongewenste effecten leiden (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt Efavirenz Viatris op de lege maag in te nemen, bij voorkeur voor het slapen gaan.

*Immuunreactiveringssyndroom:* bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien.

Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jiroveci* (voorheen *Pneumocystis carinii*) veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Er is gemeld dat auto-immuun ziektes (zoals de ziekte van Graves en auto-immunhepatitis) kunnen voorkomen in de zetting van immuun reactivatie, echter, de gemelde tijd tot de start is meer variabel en deze bijwerkingen kunnen voorkomen tot enige maanden na het starten van de behandeling.

*Gewichts- en metabole parameters:* een toename in gewicht en in bloedspiegels van lipiden en glucose kan plaatsvinden tijdens antiretrovirale behandeling. Dit soort veranderingen kunnen gedeeltelijk gekoppeld zijn aan controle van de ziekte en levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl voor gewichtstoename er geen sterk bewijs is gerelateerd aan enige behandeling. Voor het controleren van lipiden en glucose in het bloed wordt gerefereerd aan de regelgeving betreffende hiv behandeling. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

*Osteonecrose:* hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

*Speciale populaties:*

Leverziekte: efavirenz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige leverfunctiestoornis omdat er onvoldoende gegevens zijn om vast te stellen of dosisaanpassing noodzakelijk is. Aangezien efavirenz in hoge mate door cytochroom P450 wordt gemetaboliseerd en vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten met een chronische leverziekte, moet efavirenz met de nodige omzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op dosis-afhankelijke bijwerkingen, vooral neurologische symptomen. De leveraandoening moet periodiek door middel van laboratoriumonderzoek worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

De veiligheid en werkzaamheid van efavirenz zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen. Patiënten met een eerder bestaande leverdysfunctie waaronder chronische actieve hepatitis hebben bij antiretrovirale combinatietherapie een hogere frequentie van leverfunctiestoornissen en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als er aanwijzingen zijn dat de leveraandoening verergert of bij aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan vijfmaal de bovenste normaalwaarde, moet het voordeel van voortgezette behandeling met efavirenz worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van aanzienlijke levertoxiciteit. Bij dergelijke patiënten moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die tot levertoxiciteit kunnen leiden, wordt controle van de leverenzymen ook aanbevolen. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Nierinsufficiëntie: de farmacokinetiek van efavirenz werd niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie; minder dan 1 % van een dosis efavirenz wordt echter onveranderd in de urine uitgescheiden, zodat de invloed van een eventuele nierinsufficiëntie op de eliminatie van efavirenz minimaal moet zijn (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis; bij deze populatie wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

Ouderen: in klinische studies zijn er onvoldoende aantallen ouderen geëvalueerd om te kunnen bepalen of hun respons anders is dan die van jongere patiënten.

Pediatrische patiënten:

Efavirenz werd niet geëvalueerd bij kinderen jonger dan 3 maanden of die minder dan 3,5 kg wegen. Daarom mag efavirenz niet worden gegeven aan kinderen die jonger dan 3 maanden zijn. Efavirenz filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen met een gewicht onder de 40 kg.

Huiduitslag werd gemeld bij 59 van de 182 (32 %) met efavirenz behandelde kinderen en deze was bij drie patiënten ernstig. Profylaxe met geschikte antihistaminica kan overwogen worden alvorens een behandeling met efavirenz bij kinderen in te stellen.

Lactose: patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Personen met deze aandoeningen kunnen efavirenz drank gebruiken. Deze bevat geen lactose.

Natrium: dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Efavirenz is een *in vivo* inductor van CYP3A4, CYP2B6 en UGT1A1. De plasmaconcentraties van verbindingen die substraten zijn van deze enzymen kunnen verlaagd worden bij gelijktijdig gebruik met efavirenz. *In vitro* is efavirenz ook een remmer van CYP3A4. Daarom, kan in theorie efavirenz bij aanvang de blootstelling aan CYP3A4 substraten vergroten en voorzichtigheid is geboden voor CYP3A4 substraten met een kleine therapeutische index (zie rubriek 4.4). Efavirenz kan een inductor van CYP2C19 en CYP2C9 zijn; hoewel, *in vitro* ook remming is gezien en het netto effect van gelijktijdige toediening van substraten van deze enzymen is niet duidelijk (zie rubriek 5.2)

De blootstelling aan efavirenz kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen (bijvoorbeeld ritonavir) of voedsel (bijvoorbeeld grapefruitsap) die de activiteit van CYP3A4 of CYP2B6 remt. Verbindingen of kruidenpreparaten (bijvoorbeeld Ginkgo biloba extracten en St. Janskruid), die deze enzymen induceren kunnen leiden tot verlaagde plasma concentraties van efavirenz. Gelijktijdig gebruik met St. Janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van Ginkgo biloba extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

*QT-verlengende geneesmiddelen*

Efavirenz is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen (die mogelijk een verlenging van het QTc-interval veroorzaken en torsade de pointes) zoals: klasse IA- en III-geneesmiddelen tegen hartritmestoornis, antipsychotica en antidepressiva, bepaalde antibiotica waaronder stoffen die behoren tot de volgende klassen: macroliden, fluoroquinolonen, antischimmelmiddelen uit de imidazool- en triazoolgroep, bepaalde niet-sederenede antihistaminica (terfenadine, astemizol), cisapride, flecaïnide, bepaalde antimalariamiddelen en methadon (zie rubriek 4.3).

*Pediatrische populatie*

Interactie studies zijn enkel gedaan in volwassenen.

Contra-indicaties bij gelijktijdig gebruik

Efavirenz mag niet gelijktijdig worden toegediend met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, of ergotalkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylergonovine), omdat inhibitie van het metabolisme van deze stoffen kan leiden tot ernstige, levensbedreigende bijwerkingen. (zie rubriek 4.3).

*Elbasvir/grazoprevir*: Gelijktijdige toediening van efavirenz met elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot verlies van de virologische respons op elbasvir/grazoprevir. Dit verlies is het gevolg van significante verlagingen van de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir veroorzaakt door inductie van CYP3A4 (zie rubriek 4.3).

*Sint-janskruid (Hypericum perforatum)*: gelijktijdige toediening van efavirenz en sint-janskruid of kruidenpreparaten met Sint-janskruid is gecontra-indiceerd. De plasmaconcentraties van efavirenz kunnen door gelijktijdig gebruik van Sint-janskruid worden verlaagd als gevolg van inductie van geneesmiddel-metaboliserende enzymen en/of transporteiwitten door Sint-janskruid. Als een patiënt al Sint-janskruid gebruikt, stop dan het Sint-janskruid, controleer de virusconcentratie en zo mogelijk de concentratie efavirenz. Na stopzetting van het Sint-janskruid kan de concentratie efavirenz stijgen en moet mogelijk de dosis efavirenz worden aangepast. Het inducerende effect van Sint-janskruid kan tot zeker twee weken na stopzetting van de behandeling voortduren (zie rubriek 4.3).

*Metamizol*: Gelijktijdige toediening van efavirenz met metamizol, welke een inductor is van metaboliserende enzymen, waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een vermindering in plasmaconcentraties van efavirenz veroorzaken met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en efavirenz gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Andere interacties

Interacties tussen efavirenz en proteaseremmers, antiretrovirale middelen behalve proteaseremmers en andere niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan in Tabel 1 hieronder (verhoging wordt aangegeven met "↑", verlaging met "↓", geen verandering met "↔", en eenmalig om de 8 of 12 uur als "q8h" of "q12h"). Waar een 90 %- of 95 %- betrouwbaarheidsinterval bekend is, staat deze tussen haakjes. Tenzij anders aangegeven zijn de onderzoeken bij gezonde proefpersonen verricht.

**Tabel 1: Interacties tussen efavirenz en andere geneesmiddelen bij volwassenen**

Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn <sup>a</sup>  (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>HIV antivirale middelen</b>		
<b>Proteaseremmers (PI)</b>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg eenmaal daags/100 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags, alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 tot ↑10) C <sub>max</sub> : ↑17%* (↑8 tot ↑27) C <sub>min</sub> : ↓42%* (↓31 tot ↓51)	Gelijktijdige toediening van efavirenz met atazanavir/ritonavir wordt niet aanbevolen. Als atazanavir samen met een NNRTI moet worden toegediend, moet verhoging van de dosis van zowel atazanavir als ritonavir naar 400 mg resp. 200 mg in combinatie met efavirenz worden overwogen met zorgvuldige klinische controle.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg eenmaal daags/200 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags, alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 tot ↑26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 tot ↑26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 tot ↑49) (CYP3A4-inductie).  * Bij vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags 's avonds zonder efavirenz.	

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
	<p>Deze verlaging van de C<sub>min</sub> van atazanavir kan een negatief effect hebben op de werkzaamheid van atazanavir.</p> <p>** Gebaseerd op historische vergelijking.</p>	
<p>Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg tweemaal daags*/100 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)</p> <p>*lager dan de aanbevolen doses, dezelfde bevindingen worden verwacht met de aanbevolen doses.</p>	<p>Darunavir: AUC : ↓ 13 % C<sub>min</sub> : ↓ 31 % C<sub>max</sub>: ↓ 15 % (CYP3A4-inductie)</p> <p>Efavirenz: AUC : ↑21 % C<sub>min</sub>: ↑17 % C<sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4-remming)</p>	<p>Efavirenz in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags, kan leiden tot suboptimale darunavir C<sub>min</sub>. Wanneer Efavirenz wordt gebruikt in combinatie met darunavir/ritonavir, dient de darunavir / ritonavir 600/100 mg tweemaal daagse dosis te worden gebruikt. Deze combinatie moet voorzichtig worden toegepast. Zie ook rij ritonavir hieronder.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg tweemaal daags/100 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)</p>	<p>Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie.</p>	<p>Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast. Zie ook rij ritonavir hieronder.</p>
<p>Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz</p>	<p>Interactie niet onderzocht</p>	<p>Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast</p>
<p>Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz</p>	<p>Interactie niet onderzocht</p>	<p>Niet aanbevolen, omdat de blootstelling aan beide PI's naar verwachting aanzienlijk verlaagd zal zijn.</p>
<p>Indinavir/efavirenz (800 mg per 8 uur/200 mg eenmaal daags)</p>	<p>Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 tot ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40 % Een soortgelijke verlaging van de blootstelling aan indinavir werd gezien als indinavir 1000 mg per 8 uur met efavirenz 600 mg daags werd gegeven.</p> <p>(CYP3A4-inductie)</p> <p>Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie</p>	<p>Hoewel het klinische belang van een lagere indinavirconcentratie niet is vastgesteld, moet de omvang van de waargenomen farmacokinetische interactie in aanmerking worden genomen bij de keuze van een behandeling met zowel efavirenz als indinavir.</p> <p>Bij toediening met indinavir of indinavir/ritonavir hoeft de dosering efavirenz niet te worden aangepast.</p>

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
<p>Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg tweemaal daags/100 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 tot ↓ 32)<sup>b</sup> C<sub>max</sub>: ↓ 17 % (↓ 6 tot ↓ 26)<sup>b</sup> C<sub>min</sub>: ↓ 50 % (↓ 40 tot ↓ 59)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie.</p> <p>De geometrisch gemiddelde C<sub>min</sub> voor indinavir (0,33 mg/l) bij toediening met ritonavir en efavirenz was hoger dan de gemiddelde bekende C<sub>min</sub> (0,15 mg/l) als alleen indinavir 800 mg q8h werd gegeven. Bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten (n = 6) was de farmacokinetiek van indinavir en efavirenz over het algemeen vergelijkbaar met deze gegevens bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers.</p>	<p>Zie ook bij ritonavir hieronder.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir zachte capsules of orale oplossing/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tabletten/efavirenz</p> <p>(400/100 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)</p> <p>(500 mg/125 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)</p>	<p>Aanzienlijk lagere blootstelling aan lopinavir.</p> <p>Concentratie Lopinavir: ↓ 30-40 %</p> <p>Concentraties Lopinavir: vergelijkbaar met lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg tweemaal daags zonder efavirenz</p>	<p>Met efavirenz moet een verhoging van de lopinavir/ritonavir zachte capsules of drank van 33 % worden overwogen (4 capsules/~6,5 ml 2 dd in plaats van 3 capsules/5 ml 2 dd).</p> <p>Voorzichtigheid is gepast omdat deze dosisaanpassing bij sommige patiënten onvoldoende kan zijn. Bij gelijktijdige toediening met efavirenz 600 mg eenmaal daags moet de dosering van tabletten lopinavir/ritonavir worden verhoogd naar 500 mg/125 mg tweemaal daags.</p> <p>Zie ook bij ritonavir hieronder.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg per 8 uur/600 mg eenmaal daags)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 tot ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21 % (↑ 10 tot ↑ 33)</p>	<p>Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.</p>

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
	De combinatie werd over het algemeen goed verdragen.	
Ritonavir/efavirenz (500 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)	<p>Ritonavir:</p> <p>Ochtend-AUC: ↑ 18 % (↑ 6 tot ↑ 33)            Avond-AUC: ↔            Ochtend-C<sub>max</sub>: ↑ 24 % (↑ 12 tot ↑ 38)            Avond-C<sub>max</sub>: ↔            Ochtend-C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 9 tot ↑ 86)<sup>b</sup>            Avond-C<sub>min</sub>: ↑ 24 % (↑ 3 tot ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz:            AUC: ↑ 21 % (↑ 10 tot ↑ 34)            C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 tot ↑ 26)            C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 tot ↑ 46)<sup>b</sup></p> <p>(remming van door CYP gemedieerd oxidatief metabolisme)</p> <p>Als efavirenz werd gegeven met ritonavir 500 mg of 600 mg tweemaal daags, werd de combinatie niet goed verdragen (bijvoorbeeld duizeligheid, misselijkheid, paresthesie en verhoogde leverenzymen kwamen voor). Er zijn onvoldoende gegevens over de verdraagbaarheid van efavirenz met lage doses ritonavir (100 mg, een- of tweemaal daags).</p>	Bij gebruik van efavirenz met lage doses ritonavir moet rekening worden gehouden met kans op een verhoogde incidentie van bijwerkingen in samenhang met efavirenz, als gevolg van een mogelijke farmacodynamische interactie.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Er zijn geen gegevens om een dosisaanbeveling op te baseren. Zie ook bij ritonavir hierboven. Gebruik van efavirenz in combinatie met saquinavir als enige proteaseremmer wordt niet aanbevolen.
<b>CCR5 antagonist</b>		
Maraviroc/efavirenz (100 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 tot ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 tot ↓ 62)	Zie Samenvatting van de Productkenmerken van het geneesmiddel dat maraviroc

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn <sup>a</sup> (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
	Concentraties efavirenz niet gemeten, geen effect verwacht.	bevat.
<b>Integrase strand transfer inhibitor</b>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg eenmalige dosis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1-inductie)	De dosis raltegravir hoeft niet te worden aangepast.
<b>NRTIs en NNRTIs</b>		
NRTIs/efavirenz	Er zijn geen specifieke interactiestudies verricht met efavirenz en NRTI's behalve lamivudine, zidovudine en tenofoviridisoproxil. Klinisch belangrijke interacties worden niet verwacht omdat de NRTI's via een andere route gemetaboliseerd worden dan efavirenz en waarschijnlijk niet in competitie treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatiepathways.	Voor geen van de producten hoeft de dosering te worden aangepast.
NNRTIs/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Omdat er geen voordeel is qua werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van 2 NNRTI's, wordt gelijktijdige toediening van efavirenz en een andere NNRTI niet aanbevolen.
<b>Hepatitis C antivirale middelen</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg driemaal daags / 600 mg eenmaal daags)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : 44%  Efavirenz: AUC: ↔ 20%* C <sub>max</sub> : ↔ 11% CYP3A inductie – effect op boceprevir *0-8 uur Geen effect (↔) staat gelijk aan een afname van de gemiddelde geschatte verhouding van ≤ 20% of toename van de gemiddelde geschatte verhouding van ≤ 25%	Plasma concentraties van boceprevir werden verminderd bij gelijktijdige toediening met efavirenz. De klinische uitkomst van deze waargenomen vermindering van boceprevir concentraties is niet direct getoetst
Telaprevir/Efavirenz	Telaprevir (relatief tot 750 mg per	Wanneer efavirenz en

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
(1,125 mg per 8 uur/600 mg eenmaal daags)	8 uur): AUC: ↓ 18% (↓8 tot ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓14% (↓3 tot ↓ 24)  C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓14 tot ↓ 34)  Efavirenz: AUC: ↓18% (↓10 tot ↓26)  C <sub>max</sub> : ↓24% (↓15 tot ↓32)  C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↓1 tot ↓19)  (CYP3A inductie door efavirenz)	telaprevir gelijktijdig worden toegediend, dient een dosis van telaprevir 1,125 mg iedere 8 uur te worden gebruikt.
Simeprevir/Efavirenz  (150 mg eenmaal daags/ 600 mg eenmaal daags)	Simeprevir:  AUC: ↓71% (↓67 tot ↓74) C <sub>max</sub> : ↓51% (↓46 tot ↓56) C <sub>min</sub> : ↓91% (↓88 tot ↓92)  Efavirenz  AUC: ↔  C <sub>max</sub> : ↔  C <sub>min</sub> : ↔  Geen effect (↔) staat gelijk aan een afname in gemiddelde ratio schatting van ≤20% of een toename in gemiddelde ratio schatting van ≤25% (CYP3A4 enzym inductie)	Gelijktijdig gebruik van simeprevir met efavirenz leidde tot een significante afname in plasma concentraties van simeprevir als gevolg van CYP3A inductie door efavirenz, wat kan leiden tot een verlies in therapeutische effect van simeprevir. Gelijktijdige toediening van simeprevir met efavirenz wordt niet aanbevolen.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz resulteerde in een reductie (ongeveer 50%) in de systemische blootstelling aan velpatasvir. Het mechanisme van het effect op velpatasvir is inductie van CYP3A en CYP2B6 door efavirenz. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz wordt niet aanbevolen. Zie voor meer informatie de

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup> (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
		voorschrijfinformatie voor sofosbuvir/velpatasvir.
Velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	Gelijktijdige toediening van velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir met efavirenz wordt niet aanbevolen, omdat dit de concentraties van velpatasvir en voxilaprevir kan verlagen. Zie voor meer informatie de voorschrijfinformatie voor velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir.
Proteaseremmer: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Gelijktijdige toediening van efavirenz met elbasvir/grazoprevir is gecontraïndiceerd, omdat dit kan leiden tot verlies van de virologische respons op elbasvir/grazoprevir. Dit verlies is het gevolg van significante verlagingen van de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Zie voor meer informatie de voorschrijfinformatie voor elbasvir/grazoprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz kan leiden tot een significante verlaging van de plasmaconcentraties van glecaprevir en pibrentasvir, wat leidt tot verminderd therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz wordt niet aanbevolen. Zie voor meer informatie de voorschrijfinformatie voor glecaprevir/pibrentasvir.
<b>Antibiotica</b>		
Azithromycine/efavirenz (600 mg eenmalige dosis/400 mg eenmaal daags)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
Claritromycine/efavirenz (500 mg per 12 uur/400 mg eenmaal daags)	Claritromycine: AUC: ↓ 39% (↓ 30 tot ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 35)  Claritromycine 14-hydroxymetaboliët: AUC: ↑ 34% (↑ 18 tot ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 tot ↑ 69)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 tot ↑ 19) (CYP3A4 inductie)  46 % van de niet-geïnfecteerde vrijwilligers die efavirenz en claritromycine ontvingen, kreeg uitslag.	Het klinische belang van deze veranderingen in de plasmaconcentraties claritromycine is onbekend. Alternatieven voor claritromycine (bijvoorbeeld azitromycine) kunnen overwogen worden. De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.
Andere macrolideantibiotica (bijv. erytromycine)/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Er zijn geen gegevens om een dosisaanbeveling op te baseren.
<b>Antimycobacteriële middelen</b>		
Rifabutine/efavirenz (300 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Rifabutine: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 tot ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 tot ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 tot ↓ 56)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 tot ↑ 1) (CYP3A4-inductie)	Bij toediening met efavirenz moet de dagelijkse dosis rifabutine met 50 % worden verhoogd. Overweeg de dosis rifabutine te verdubbelen als rifabutine 2 of 3 maal per week in combinatie met efavirenz wordt gegeven. Het klinisch effect van deze aanpassing in de dosis is niet voldoende geëvalueerd. Individuele tolerantie en virologische response dient te worden overwogen wanneer de dosis wordt aangepast (zie rubriek 5.2).
Rifampicine/efavirenz (600 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 tot ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 tot ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 tot ↓ 46)  (CYP3A4- en CYP2B6- inductie)	Bij gebruik met rifampicine bij patiënten die 50 kg of minder wegen, kan verhoging van de dagelijkse dosis efavirenz naar 800 mg een blootstelling geven die vergelijkbaar is met een dagelijkse dosis van 600 mg zonder rifampicine. Het

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
		klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende onderzocht. Bij het aanpassen van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2). De dosis rifampicine hoeft niet te worden aangepast, waaronder 600 mg.
<b>Antimycotica</b>		
Itraconazol/efavirenz (200 mg per 12 uur/600 mg eenmaal daags)	Itraconazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 tot ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 tot ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 tot ↓ 58) (lagere concentraties itraconazol: CYP3A4-inductie)  Hydroxy-itraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 tot ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 tot ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 tot ↓ 60)  Efavirenz: geen klinisch belangrijke farmacokinetische veranderingen.	Omdat er voor itraconazol geen dosisaanbeveling kan worden gegeven, moet een andere antimycotische behandeling worden overwogen.
Posaconazol/efavirenz --/400 mg eenmaal daags	Posaconazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G inductie)	Gelijktijdig gebruik van posaconazol en efavirenz moet worden vermeden, tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.
Voriconazol/efavirenz (200 mg tweemaal daags/400 mg eenmaal daags)  Voriconazol/Efavirenz (400 mg tweemaal daags/300 mg eenmaal daags)	Voriconazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 %  Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 %  Voriconazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 tot ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 tot ↑ 53) *  Efavirenz:	Als efavirenz met voriconazol wordt toegediend, moet de onderhoudsdosis voriconazol worden verhoogd naar 400 mg tweemaal daags en moet de dosis efavirenz worden gehalveerd, d.w.z. naar 300 mg eenmaal daags. Als behandeling met voriconazol wordt gestaakt, moet de oorspronkelijke dosis efavirenz weer worden gegeven.

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup> (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
	AUC: ↑ 17 % (↑ 6 tot ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔**  *vergeleken met 200 mg tweemaal daags alleen ** vergeleken met 600 mg eenmaal daags alleen  (competitieve remming van oxidatief metabolisme)	
Fluconazol/efavirenz (200 mg eenmaal daags/400 mg eenmaal daags)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie.	Voor geen van de producten hoeft de dosering te worden aangepast
Ketoconazol en andere antimycotica met imidazol.	Interactie niet onderzocht.	Er zijn geen gegevens om een dosisaanbeveling op te baseren.
<b>ANTIMALARIA MIDDELEN</b>		
Artemether/lumefantrine/efavir enz (20/120 mg tablet, 6 doses van elk 4 tabletten gedurende 3 dagen/ 600 mg eenmaal daags)	Artemether: Artemether: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21%  Dihydroartemisinine: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38%  Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔  Efavirenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 inductie)	Omdat verlaagde concentraties artemether, dihydroartemisinine of lumefantrine kun leiden tot een verlaagde antimalarial werkzaamheid, is voorzichtigheid geboden wanneer efavirenz en artemether/lumefantrine tabletten gelijktijdig worden toegediend.
Atovaquone en proguanil hydrochlorothiazide/Efavirenz (250 / 100 mg eenmalig dosis /600 mg eenmaal daags)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 tot ↓ 84)  C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 tot ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 tot ↓ 65)  C <sub>max</sub> : ↔	Gelijktijdige toediening van atovaquone/proguanil met efavirenz dient te worden vermeden indien mogelijk.
<b>ANTHELMINTHICA</b>		
Praziquantel/efavirenz of ritonavir (eenmalige dosis)	Praziquantel: AUC: ↓ 77 %	Gelijktijdig gebruik met efavirenz wordt niet aanbevolen vanwege significante afname van

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup> (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
		plasmaconcentraties van praziquantel, waarbij het risico bestaat op falen van de behandeling vanwege toegenomen levermetabolisme door efavirenz. Als de combinatie noodzakelijk is, kan een verhoogde dosis praziquantel worden overwogen.
<b>ZUURREMMENDE MIDDELEN</b>		
Antacida met aluminiumhydroxidemagnesiumhydroxidesimeticon/efavirenz  (eenmalige dosis 30 ml / eenmalige dosis 400 mg)  Famotidine/efavirenz (eenmalige dosis 40 mg/ eenmalige dosis 400 mg)	De absorptie van efavirenz werd niet beïnvloed door antacida met aluminium-/magnesiumhydroxide of famotidine.	Gelijktijdige toediening van efavirenz met geneesmiddelen die de maag-pH beïnvloeden zullen naar verwachting geen invloed hebben op de absorptie van efavirenz.
<b>ANXIOLYTICA</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 mg eenmalige doses/600 mg eenmaal daags)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 tot ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 tot ↑ 32) Deze veranderingen worden niet klinisch belangrijk geacht.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
<b>ANTICOAGULANTIA</b>		
Warfarine/efavirenz  Acenocoumarol/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Plasmaconcentraties en effecten van warfarine of acenocoumarol kunnen door efavirenz worden verhoogd of verlaagd.	Mogelijk moet de dosis van warfarine of acenocoumarol worden aangepast.
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Carbamazepine/efavirenz (400 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 tot ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 tot ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 tot ↓ 44)  Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 tot ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 tot ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 tot ↓ 53)  (lagere concentraties)	Er kan geen dosisaanbeveling worden gegeven. Een ander anticonvulsivum moet worden overwogen. De plasmaconcentraties carbamazepine moeten periodiek worden gecontroleerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis)	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn <sup>a</sup> (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz
	<p>carbamazepine: CYP3A4-inductie; lagere concentraties efavirenz: CYP3A4- en CYP2B6-inductie) De steady-state AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub> van de actieve metaboliet carbamazepine-epoxide bleef onveranderd. Gelijktijdige toediening van hogere doses van hetzij efavirenz of carbamazepine is niet onderzocht.</p>	
Fenytoïne, fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten zijn van CYP450-iso-enzymen	Interactie niet onderzocht. Er bestaat een kans op lagere of hogere plasmaconcentraties fenytoïne, fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten zijn van CYP450-iso-enzymen als deze gelijktijdig met efavirenz worden toegediend.	Als efavirenz wordt toegediend met een anticonvulsivum dat een substraat is van CYP450-isoenzymen, moet de concentratie van het anticonvulsivum periodiek worden gecontroleerd.
Valproïnezuur/efavirenz (250 mg tweemaal daags/600 mg eenmaal daags)	Geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van efavirenz. De beperkte gegevens suggereren dat er geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van valproïnezuur is.	Voor efavirenz is geen dosisaanpassing nodig. Gecontroleerd moet worden dat de toevallen bij de patiënten onder controle blijven.
Vigabatrine/efavirenz Gabapentine/efavirenz	Interactie niet onderzocht. Klinisch belangrijke interacties worden niet verwacht omdat vigabatrine en gabapentine alleen onveranderd in de urine worden uitgescheiden en waarschijnlijk niet in competitie zullen treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatiepathways als efavirenz.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs)</b>		
Sertraline/efavirenz (50 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	<p>Sertraline:            AUC: ↓ 39 % (↓ 27 tot ↓ 50)            C<sub>max</sub>: ↓ 29 % (↓ 15 tot ↓ 40)            C<sub>min</sub>: ↓ 46 % (↓ 31 tot ↓ 58)</p> <p>Efavirenz:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↑ 11 % (↑ 6 tot ↑ 16)            C<sub>min</sub>: ↔            (CYP3A4-inductie)</p>	Verhoging van de dosis sertraline moet gebeuren op basis van de klinische reactie. De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.
Paroxetine/efavirenz	Geen klinisch belangrijke	Voor geen van deze

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
(20 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	farmacokinetische interactie.	geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast
Fluoxetine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Omdat fluoxetine en paroxetine een soortgelijk metabool profiel hebben, d.w.z. sterk CYP2D6-remmend effect, wordt voor fluoxetine een soortgelijke afwezigheid van interactie verwacht.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast
<b>NOREPINEFRINE EN DOPAMINE HEROPNAME REMMERS</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg eenmalige dosis (vertraagde afgifte)/600 mg eenmaal daags	Bupropion: AUC: ↓ 55% ( ↓48 tot ↓ 62) C <sub>max</sub> : 34% ( ↓ 21 tot ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% ( ↑ 20 tot ↑ 80) (CYP2B6 inductie)	Verhogingen van bupropion dosering moeten worden geleid door de klinische respons, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion dient niet te worden overschreden. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor efavirenz.
<b>ANTIHIISTAMINICA</b>		
Cetirizine/efavirenz (eenmalige dosis 10 mg/600 mg eenmaal daags)	Cetirizine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % ( ↓ 18 tot ↓ 30)  Deze veranderingen worden niet klinisch belangrijk geacht.  Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
<b>CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN</b>		
<b>Calciumantagonisten</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% ( ↓ 55 tot ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% ( ↓ 50 tot ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% ( ↓ 44 tot ↓ 75)  Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% ( ↓ 59 to ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% ( ↓ 57 tot ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% ( ↓ 44 tot ↓ 75)  N - monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% ( ↓ 17 tot ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% ( ↓ 7 tot ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% ( ↓ 17 tot ↓ 52)	Dosisaanpassingen voor diltiazem moeten gebeuren op basis van de klinische reactie (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor diltiazem). De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
	Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 tot ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 tot ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 26)  (CYP3A4-inductie)  De verhoging van de farmacokinetische parameters voor efavirenz wordt niet klinisch belangrijk geacht.	
Verapamil, felodipine, nifedipine en nicardipine	Interactie niet onderzocht. Als efavirenz wordt toegediend met een calciumantagonist die een substraat is van het CYP3A4- enzym, bestaat de kans op lagere plasmaconcentraties van de calciumantagonist.	Dosisaanpassing van de calciumantagonist moet gebeuren op basis van de klinische reactie (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor de calciumantagonist).
<b>LIPIDEVERLAGENDE MIDDELEN</b>		
<b>HMG-CoA-reductaseremmers</b>		
Atorvastatine/efavirenz (10 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Atorvastatine: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 tot ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 tot ↓ 26)  2-hydroxyatorvastatine: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 tot ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 tot ↓ 23)  4-hydroxyatorvastatine: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 tot ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 tot ↓ 51)  Totaal actieve HMG-CoA- reductaseremmers:  AUC: ↓ 34 % (↓ 21 tot ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 tot ↓ 26)	De cholesterolwaarden moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van atorvastatine kunnen noodzakelijk zijn (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor atorvastatine). De dosis efavirenz hoeft niet worden aangepast.
Pravastatine/efavirenz (40 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Pravastatine: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 tot ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 tot ↑ 12)	De cholesterolwaarden moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van pravastatine kunnen noodzakelijk zijn (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor pravastatine). De dosis efavirenz hoeft niet worden

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
Simvastatine/efavirenz (40 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Simvastatine: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 tot ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 tot ↓ 79)  Simvastatinezuur: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 tot ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 tot ↓ 58)  Totaal actieve HMG-CoA- reductaseremmers: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 tot ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 tot ↓ 78)  (CYP3A4-inductie)  Gelijktijdige toediening van efavirenz met atorvastatine, pravastatine of simvastatine had geen effect op de AUC of C <sub>max</sub> van efavirenz.	aangepast.  De cholesterolwaarden moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van simvastatine kunnen noodzakelijk zijn (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor simvastatine). De dosis efavirenz hoeft niet worden aangepast.
Rosuvastatine/efavirenz	Interactie niet onderzocht. Rosuvastatine wordt voornamelijk onveranderd met de feces uitgescheiden, daarom wordt er geen interactie met efavirenz verwacht.	Voor geen van beide middelen hoeft de dosering te worden aangepast.
<b>HORMONALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Oraal: ethinylestradiol + norgestimaat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg eenmaal daags/ 600 mg eenmaal daags)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 tot ↓ 25)  Norelgestromin (actieve metaboliet): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 tot ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 tot ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 tot ↓ 85)  Levonorgestrel (actieve metaboliet): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 tot ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 tot ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 tot ↓ 90)  (inductie van metabolisme)  Efavirenz: geen klinisch	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare methode van barrière-anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.6).

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup>  (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
	<p>significante interactie.</p> <p>Het klinische belang van deze effecten is onbekend.</p>	
<p>Injectie: depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM eenmalige dosis DMPA)</p>	<p>In een geneesmiddelinteractieonderzoek van 3 maanden werden geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters van MPA gevonden tussen deelnemers die antiretrovirale therapie op basis van efavirenz kregen en deelnemers die geen antiretrovirale therapie kregen. Soortgelijke resultaten werden ook door andere onderzoekers gevonden, hoewel de plasmaspiegels van MPA in de tweede studie een grotere variabiliteit vertoonden. In beide studies bleef het plasmaprogesteron bij personen die efavirenz en DMPA kregen laag, passend bij onderdrukking van de ovulatie.</p>	<p>Omdat er weinig informatie beschikbaar is, moet naast hormonale anticonceptie een betrouwbare methode van barrière-anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.6).</p>
<p>Implantaat: etonogestrel/efavirenz</p>	<p>Een lagere concentratie etonogestrel valt te verwachten (CYP3A4- inductie). Er zijn sporadische postmarketingmeldingen van falende anticonceptie met etonogestrel bij patiënten die efavirenz kregen.</p>	<p>Naast hormonale anticonceptie moet een betrouwbare methode van barrière-anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.6).</p>
<p><b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b></p>		
<p>Immunosuppressiva die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz</p>	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>Lagere blootstelling aan het immunosuppressivum kan worden verwacht (CYP3A4- inductie). Naar verwachting hebben deze immunosuppressiva geen invloed op de blootstelling aan efavirenz.</p>	<p>Het kan nodig zijn de dosis van de immunosuppressiva aan te passen.</p> <p>Zorgvuldige controle van de concentraties van de immunosuppressiva gedurende minstens 2 weken (totdat stabiele concentraties bereikt zijn) wordt bij instelling of stopzetting van behandeling met efavirenz aanbevolen.</p>
<p><b>OPIOÏDEN</b></p>		

<b>Geneesmiddel per therapeutisch gebied  (dosis)</b>	<b>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> met betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn<sup>a</sup> (mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met efavirenz</b>
Methadon/efavirenz  (vaste onderhoudsbehandeling, 35-100 mg eenmaal daags/600 mg eenmaal daags)	Methadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 tot ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 tot ↓ 59)  (CYP3A4-inductie)  In een onderzoek bij met HIV geïnfecteerde gebruikers van intraveneuze drugs leidde gelijktijdige toediening van efavirenz en methadon tot een lagere plasmaconcentratie methadon en verschijnselen van opiaatonttrekking. De dosis methadon werd met gemiddeld 22 % verhoogd om onttrekkingssymptomen af te zwakken.	Gelijktijdige toediening met efavirenz moet worden vermeden in verband met het risico op QT-verlenging (zie rubriek 4.3).
Buprenorfine/naloxon/efavirenz	Buprenorfine: AUC: ↓ 50 %  Norbuprenorfine: AUC: ↓ 71 %  Efavirenz: Geen klinisch significante farmacokinetische interactie.	Ondanks de lagere concentratie buprenorfine kregen de patiënten geen ontwenningssymptomen. Mogelijk hoeft bij gelijktijdige toediening de dosis van buprenorfine of efavirenz niet te worden aangepast.

<sup>a</sup> 90 %-betrouwbaarheidsintervallen tenzij anders aangegeven.

<sup>b</sup> 95 %-betrouwbaarheidsintervallen.

Andere interacties: efavirenz bindt niet aan cannabinoïde receptoren. Vals negatieve urine cannabinoïde test resultaten zijn gemeld met sommige screeningsmethoden bij niet-geïnfecteerde en hiv-geïnfecteerde patiënten die efavirenz ontvingen. Bevestigingstesten via een meer specifieke methode zoals gas chromatografie/massa spectrometrie worden aanbevolen bij dit soort gevallen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

*Vruchtbare vrouwen:* zie hieronder en rubriek 5.3. Efavirenz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij de klinische toestand van de patiënte deze behandeling vereist. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten voor instelling van efavirenz een zwangerschapstest ondergaan.

*Anticonceptie bij mannen en vrouwen:*

Barrière-anticonceptie moet altijd worden toegepast, samen met andere vormen van anticonceptie (zoals orale of andere hormonale anticonceptiva, zie rubriek 4.5). Vanwege de lange halfwaardetijd van efavirenz worden tot 12 weken na stopzetting van efavirenz adequate anticonceptie maatregelen aanbevolen.

#### *Zwangerschap:*

Er zijn zeven retrospectieve meldingen van bevindingen die passen bij een neuraalbuisdefect, waaronder meningomyelokèle, alle bij moeders die in het eerste trimester waren blootgesteld aan behandelingen op basis van efavirenz (exclusief efavirenz-bevattende gefixeerde dosis combinatie tabletten). Twee extra gevallen (1 prospectief en 1 retrospectief) waaronder gevallen samenhangend met de neuraalbuisdefecten zijn gemeld met de gefixeerde-dosis combinatie tabletten welke efavirenz, emtricitabine en tenofovir disoproxil fumarate bevatten. Een causaal verband tussen deze voorvallen en het gebruik van efavirenz is niet vastgesteld en het gemeenschappelijke kenmerk is niet bekend. Omdat neuraalbuisdefecten optreden in de eerste 4 weken van de foetale ontwikkeling (wanneer neuraalbuizen zich sluiten), is dit potentiële risico relevant voor vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap aan efavirenz zijn blootgesteld.

Vanaf juli 2013 heeft het Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) prospectieve meldingen ontvangen van 904 zwangerschappen die in het eerste trimester zijn blootgesteld aan behandelingen op basis van efavirenz en die tot 766 levende geboorten leidden. Bij één kind werd een neuraalbuisdefect gemeld, en de frequentie en het patroon van de andere aangeboren afwijkingen waren vergelijkbaar met die bij kinderen die waren blootgesteld aan niet op efavirenz gebaseerde behandelingen, en met die in de HIV-negatieve controlegroep. De incidentie van neuraalbuisdefecten in de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1000 levende geboorten.

Misvormingen zijn waargenomen bij foetussen van met efavirenz behandelde apen (zie rubriek 5.3).

#### *Borstvoeding:*

Efavirenz wordt bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van efavirenz bij pasgeborenen/kinderen. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met efavirenz. Het wordt geadviseerd dat vrouwen met hiv hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

#### *Vruchtbaarheid:*

Het effect van efavirenz op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten is alleen onderzocht bij doses waarbij systemische geneesmiddelconcentraties werden bereikt die equivalent waren aan of lager dan die welke bij mensen werden bereikt die aanbevolen doses efavirenz kregen. In deze onderzoeken had efavirenz geen negatieve invloed op de paring of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (doses tot 100 mg/kg tweemaal daags), en op het sperma of het nageslacht van behandelde mannelijke ratten (doses tot 200 mg tweemaal daags). Er was geen invloed op de reproductieve prestaties van nakomelingen van vrouwelijke ratten die efavirenz kregen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Efavirenz kan duizeligheid, concentratiestoornissen en/of slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij bij het optreden van deze symptomen geen potentieel risicovolle handelingen als rijden of machines bedienen mogen verrichten.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### ***Samenvatting van het veiligheidsprofiel***

Efavirenz is bij meer dan 9.000 patiënten onderzocht. In een subgroep van 1.008 volwassen patiënten die in gecontroleerde klinische studies 600 mg/dag efavirenz kregen in combinatie met PI's en/of NRTI's, waren de meest gemelde ongewenste bijwerkingen van minstens matige ernst die bij minstens 5 % van de patiënten werden gemeld uitslag (11,6 %), duizeligheid (8,5 %), misselijkheid (8,0 %), hoofdpijn (5,7 %) en vermoeidheid (5,5 %). De belangrijkste bijwerkingen in samenhang met efavirenz zijn uitslag en neurologische symptomen. Neurologische symptomen beginnen gewoonlijk snel na instelling van de therapie en verdwijnen na de eerste 2 tot 4 weken. Ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, psychische bijwerkingen zoals ernstige

depressie, zelfdoding, psychoseachtig gedrag en toevallen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met efavirenz. De toediening van efavirenz met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz en de frequentie van bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4).

Het veiligheidsprofiel op lange termijn van behandelingen op basis van efavirenz is beoordeeld in een gecontroleerd onderzoek (006) waarin patiënten hetzij efavirenz + zidovudine + lamivudine (n = 412, mediane duur 180 weken), efavirenz + indinavir (n = 415, mediane duur 102 weken) of indinavir + zidovudine + lamivudine (n = 401, mediane duur 76 weken) kregen. Langdurig gebruik van efavirenz in dit onderzoek gaf geen aanleiding tot herziening van het veiligheidsprofiel.

### **Lijst van bijwerkingen**

Bijwerkingen die matig of zwaarder van ernst waren met minstens een mogelijk verband met de behandeling (naar de mening van de onderzoeker) die zijn gemeld in klinisch onderzoek met efavirenz in de aanbevolen dosering als onderdeel van combinatietherapie (n = 1.008) staan hieronder opgesomd. Bijwerkingen die postmarketing werden gezien in samenhang met combinatiebehandelingen met efavirenz staan ook in deze lijst (cursief). De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ) of zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	overgevoeligheid
<b>Metabolisme en voedingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypertriglyceridemie <sup>1</sup>
Soms	Hypercholesterolemie <sup>1</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	abnormaal dromen, angst, depressie, slapeloosheid <sup>1</sup>
Soms	affectlabieleit, agressie, verwarring, euforie, hallucinatie, manie, paranoia, psychose <sup>2</sup> , zelfmoordpoging, suïcidale gedachten, catatonie <sup>1</sup>
Zelden	wanen <sup>3</sup> , neurose <sup>3</sup> , overlijden door zelfdoding <sup>1,3</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	gestoorde cerebellaire coördinatie en evenwicht <sup>2</sup> , aandachtsstoornis (3,6 %), duizeligheid (8,5 %), hoofdpijn (5,7 %), slaperigheid (2,0 %) <sup>1</sup>
Soms	agitatie, amnesie, ataxie, gestoorde coördinatie, convulsies, abnormaal denken <sup>1</sup> , tremor <sup>2</sup>
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	wazig zien
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	tinnitus <sup>2</sup> , vertigo
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	plotselinge roodheid van het gezicht <sup>2</sup>
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
Soms	pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	

Vaak	Verhoogde aspartaat amino transferase (AST) <sup>1</sup> , verhoogde alanine aminotransferase (ALT) <sup>1</sup> , verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT) <sup>1</sup>
Soms	acute hepatitis
Zelden	<i>leverfalen</i> <sup>1,3</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	uitslag (11,6 %) <sup>1</sup>
Vaak	pruritus
Soms	erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom <sup>1</sup>
Zelden	<i>fotoallergische dermatitis</i> <sup>2</sup>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms	gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	vermoeidheid

1. Zie rubriek hieronder. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen voor meer details.

### **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

#### *Informatie naar aanleiding van het op de markt brengen van het product*

- Deze bijwerkingen werden postmarketing gezien; echter, de frequenties werden bepaald naar aanleiding van de gegevens van 16 klinische studies (n=3.969).
- Deze bijwerkingen werden postmarketing gezien, maar niet gemeld als geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen bij patiënten die efavirenz kregen in 16 klinische studies. De frequentie "zelden" werd gedefinieerd volgens "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (rev. 2, Sept. 2009) op basis van een geschatte bovengrens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval voor 0 voorvallen gezien het aantal personen dat efavirenz kreeg in deze klinische studies (n=3.969).

*Uitslag*: in klinische studies had 26 % van met 600 mg efavirenz behandelde patiënten uitslag tegen 17 % van de patiënten in de controlegroep. Bij 18 % van de met efavirenz behandelde patiënten werd de uitslag geacht met de therapie samen te hangen. Ernstige uitslag werd waargenomen bij minder dan 1 % van de met efavirenz behandelde patiënten en 1,7 % staakte er de therapie voor. De incidentie van erythema multiforme of syndroom van Stevens-Johnson was ongeveer 0,1 %.

Gewoonlijk gaat het om een lichte tot matige maculopapulaire uitslag die optreedt in de eerste twee weken na het begin van de therapie met efavirenz. Bij de meeste patiënten verdwijnt de uitslag bij voortzetting van de behandeling met efavirenz binnen een maand. Patiënten die de behandeling met efavirenz vanwege uitslag onderbreken kunnen die later hervatten. Gebruik van geschikte antihistaminica en/of corticosteroiden wordt aanbevolen bij hervatting van de therapie met efavirenz.

Er is weinig bekend over de effecten van efavirenz bij patiënten die andere antiretrovirale medicatie van de NNRTI-klasse hebben stopgezet. Het gemelde aantal gevallen van terugkerende uitslag na een overstap van therapie met nevirapine naar efavirenz, primair gebaseerd op gegevens van een retrospectief cohort uit gepubliceerde literatuur, beslaat 13 tot 18 %, vergelijkbaar met het percentage gezien bij patiënten die efavirenz kregen in klinische studies (zie rubriek 4.4).

*Psychische symptomen:* bij patiënten die met efavirenz zijn behandeld, zijn ernstige psychische bijwerkingen gemeld. In gecontroleerde studies was de frequentie van specifieke ernstige psychische bijwerkingen:

	Efavirenz (n=1.008)	Controlegroep (n=635)
- ernstige depressie	1,6 %	0,6 %
- suïcidale ideatie	0,6 %	0,3 %
- niet-fatale zelfmoordpogingen	0,4 %	0 %
- agressief gedrag	0,4 %	0,3 %
- paranoïde reacties	0,4 %	0,3 %
- manische reacties	0,1 %	0 %

Patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen lijken een groter risico te lopen op deze ernstige psychische bijwerkingen, waarbij de frequentie van elk van de bovengenoemde bijwerkingen varieert van 0,3 % voor manische reacties tot 2,0 % voor zowel ernstige depressie als suïcidale ideatie. Sinds de introductie van het product zijn er ook meldingen van overlijden door zelfdoding, waanvoorstellingen, psychoseachtig gedrag en catatonie.

*Neurologische symptomen:* in gecontroleerd klinisch onderzoek zijn vaak gemelde bijwerkingen (maar beperkten zich niet tot): duizeligheid, slapeloosheid, slaperigheid, concentratiestoornissen en abnormaal dromen. 19 % (2 % ernstig) van de patiënten had matige tot ernstige neurologische symptomen versus 9 % (1 % ernstig) in de controlegroep. In klinische studies staakte 2 % van de patiënten die efavirenz kregen de therapie vanwege dergelijke symptomen.

Neurologische symptomen beginnen gewoonlijk tijdens de eerste of tweede dag van de therapie en verdwijnen gewoonlijk na 2 - 4 weken. In een studie bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers had een representatief neurologisch symptoom een mediane latentie van 1 uur na de dosis en een mediane duur van 3 uur. Als efavirenz met de maaltijd wordt ingenomen, kunnen neurologische symptomen vaker optreden, mogelijk als gevolg van hogere plasmaconcentraties van efavirenz (zie rubriek 5.2). Inname voor het slapengaan lijkt de verdraagbaarheid van deze symptomen te verbeteren en kan aanbevolen worden tijdens de eerste weken therapie en bij patiënten bij wie deze symptomen aanhouden (zie rubriek 4.2). Dosisverlaging of spreiding van de dagdosis leverde geen voordeel op.

Uit analyse van langetermijngegevens bleek dat na 24 weken therapie de incidentie van nieuw optredende neurologische symptomen bij met efavirenz behandelde patiënten over het algemeen overeenkwam met die in de controlearm.

*Leverfalen:* enkele postmarketingmeldingen van leverfalen, waaronder gevallen van patiënten zonder eerder bestaande leveraandoening of andere identificeerbare risicofactoren, gaven een extreem acuut verloop te zien, wat in sommige gevallen transplantatie noodzakelijk maakte of overlijden als gevolg had.

*Immuunreacteringsyndroom:* bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld, maar de gerapporteerde tijd tot begin is meer variabel en deze gebeurtenissen kunnen optreden vele maanden na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4).

*Osteonecrose:* er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

### *Laboratoriumafwijkingen:*

**Leverenzymen:** AST en ALT steeg tot meer dan vijfmaal de bovengrens van het normale bereik (ULN) bij 3 % van 1.008 patiënten die met 600 mg efavirenz zijn behandeld (5-8 % na langdurige behandeling in studie 006). Vergelijkbare verhogingen werden gezien bij controlepatiënten (5 % na langdurige behandeling). Bij 4 % van alle met 600 mg efavirenz behandelde patiënten en bij 1,5 – 2 % van de patiënten in de controlegroepen werden verhogingen van GGT tot meer dan vijfmaal ULN waargenomen (7 % van de patiënten in de efavirenzgroep en 3 % van de patiënten in de controlegroep na langdurige behandeling). Een op zichzelf staande verhoging van het GGT bij patiënten die efavirenz krijgen kan het gevolg zijn van enzyminductie. In de langdurige studie (006) werd in elke behandelingsarm bij 1 % van de patiënten het onderzoek vanwege stoornissen aan de lever of galwegen stopgezet.

**Amylase:** in een 1.008 patiënten tellende subgroep van het klinisch onderzoek werden asymptomatische verhogingen van het serumamylase tot meer dan 1,5 maal de bovenste waarde van het normale bereik gezien bij 10 % van de met efavirenz behandelde patiënten en 6 % van de patiënten in de controlegroepen. De klinische betekenis van asymptomatische verhogingen van het serumamylase is onbekend.

**Metabole parameters:** gewicht en bloedspiegels van lipiden en glucose kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

### ***Pediatrische populatie***

Ongewenste effecten bij kinderen kwamen over het algemeen overeen met die bij volwassen patiënten. Uitslag werd bij kinderen vaker gemeld (59 van de 182 (32%) met efavirenz behandelde kinderen) en was vaak hooggradiger dan bij volwassenen (ernstige uitslag werd bij 6 van de 182 (3,3%) van de kinderen gemeld). Profylaxe met passende antihistamines voor instelling van de behandeling met efavirenz bij kinderen kan worden overwogen.

### ***Andere speciale populaties***

**Leverenzymen bij patiënten die gecoïnfecteerd zijn met hepatitis B of C:** uit de langetermijngegevens van studie 006 bleek dat 137 patiënten die werden behandeld met een efavirenzbevattende therapie (mediane therapieduur 68 weken) en 84 die een controlebehandeling kregen (mediane duur 56 weken) bij de screening seropositief waren voor hepatitis B (oppervlakte-antigeen-positief) en/of C (positief voor hepatitis-C-antilichaam). Bij gecoïnfecteerde patiënten van studie 006 traden verhogingen van het AST tot meer dan vijfmaal ULN op bij 13 % van de met efavirenz behandelde patiënten versus 7 % in de controlegroep; verhogingen van het ALT tot meer dan vijfmaal ULN traden op bij 20 % van de met efavirenz behandelde patiënten versus 7 % in de controlegroep. Bij de gecoïnfecteerde patiënten stopte 3 % van hen die met efavirenz werden behandeld en 2 % in de controlearm vanwege stoornissen aan de lever (zie rubriek 4.4).

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Enkele patiënten die per ongeluk tweemaal per dag 600 mg namen hadden sterkere neurologische symptomen. Eén patiënt had onwillekeurige spiercontracties.

De behandeling van een overdosis efavirenz bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, met inbegrip van controle van de vitale symptomen en observatie van de klinische status van de patiënt. Actieve kool kan worden gebruikt om niet-geabsorbeerd efavirenz te elimineren. Er bestaat geen specifiek antigif tegen een overdosis efavirenz. Aangezien efavirenz zich sterk aan eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat er met dialyse significante hoeveelheden geneesmiddel uit het bloed worden verwijderd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale geneesmiddelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers.

ATC-code: J05A G03.

#### *Werkingsmechanisme*

Efavirenz is een NNRTI van hiv-1. Efavirenz is een niet-competitieve remmer van hiv-1 reverse transcriptase (RT) en remt niet significant hiv-2-RT of cellulaire DNA-polymerases ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  of  $\delta$ ).

#### *Hartelektrofysiologie*

Het effect van efavirenz op het QTc-interval is geëvalueerd in een open-label crossover-QT-studie met een werkzame controle en placebo bestaande uit 3 perioden, 3 behandelingen met een vaste enkelvoudige volgorde bij 58 gezonde personen vrijgesteld voor CYP2B6-polymorfismen. De gemiddelde  $C_{max}$  van efavirenz bij personen met een CYP2B6 \*6/\*6-genotype na toediening van een dagelijkse dosis van 600 mg gedurende 14 dagen was 2,25 keer de gemiddelde  $C_{max}$  zoals waargenomen bij individuen met een CYP2B6 \*1/\*1 genotype. Een positieve relatie tussen de concentratie efavirenz en de QTc-verlenging is waargenomen. Gebaseerd op de concentratie-QTc-relatie, zijn de gemiddelde QTc-verlenging en de bovengrens van het 90 %-BI 8,7 ms en 11,3 ms bij personen met CYP2B6\*6/\*6-genotype na toediening van een dagelijkse dosis van 600 mg gedurende 14 dagen (zie rubriek 4.5).

#### *Antivirale werking*

De vrije concentratie geneesmiddel in vitro die nodig is voor 90 tot 95 % inhibitie van het wild type of zidovudine-resistente laboratorium- en klinische isolaten varieert van 0,46 tot 6,8 nM in lymfoblastoïde cellijnen, mononucleaire cellen in perifere bloed (PBMC) en macrofaag/monocytculturen.

#### *Resistentie*

De potentie van efavirenz in celcultuur tegen virale varianten met aminozuursubstituties op posities 48, 108, 179, 181 of 236 in RT of varianten met aminozuursubstituties in de protease was vergelijkbaar met die tegen wilde virusstammen. De één-aminozuursubstituties die de hoogste resistentie tegen efavirenz veroorzaakten in celcultuur zijn leucine-tot-isoleucine in positie 100 (L100I, 17 tot 22x resistentie) en lysine-tot-asparagine in positie 103 (K103N, 18 tot 33x resistentie). Groter dan 100x verlies van gevoeligheid werd waargenomen tegen hiv-varianten met K103N-expressie boven op andere aminozuursubstituties in RT.

K103N was de meest waargenomen RT-substitutie in virale isolaten van patiënten met een significante rebound in viral load tijdens klinische studies van efavirenz in combinatie met indinavir of zidovudine + lamivudine. Deze mutatie werd waargenomen bij 90 % van de patiënten die efavirenz kregen met virologisch falen. Substituties in RT-posities 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 of 225 werden ook waargenomen, maar met lagere frequenties, en vaak alleen in combinatie met K103N. Het patroon van aminozuursubstituties in RT en resistentie tegen efavirenz was onafhankelijk van de andere antivirale middelen die in combinatie met efavirenz werden gebruikt.

#### *Kruisresistentie*

De kruisresistentieprofielen van efavirenz, nevirapine en delavirdine in celcultuur toonden aan dat de K103N-substitutie een verlies van gevoeligheid veroorzaakt voor alle drie NNRTI. Twee van drie delavirdine-resistente klinische isolaten die werden onderzocht waren kruisresistent tegen efavirenz en bevatten de K103N-substitutie. Een derde isolaat met een substitutie in positie 236 van RT was niet kruisresistent tegen efavirenz.

Virale isolaten uit PBMC van patiënten die tijdens de klinische studies met efavirenz tekenen vertoonden van falende behandeling (viral load rebound), werden getest op gevoeligheid voor NNRTI. Dertien efavirenz-resistente isolaten bleken nadien ook resistent te zijn tegen nevirapine en delavirdine. Vijf van deze NNRTI-resistente isolaten hadden een K103N of een valine-tot-isoleucine-substitutie in positie 108 (V108I) in RT. Drie van de geteste isolaten waarbij de therapie met efavirenz mislukte, bleven gevoelig voor efavirenz in celcultuur en waren ook gevoelig voor nevirapine en delavirdine.

De kans op kruisresistentie tussen efavirenz en PI's is klein door de verschillende betrokken enzymsubstraten. De kans op kruisresistentie tussen efavirenz en NRTI is klein door de verschillende bindingsplaatsen op het substraat en het verschillend werkingsmechanisme.

#### *Klinische werkzaamheid*

Efavirenz is niet in gecontroleerd onderzoek bestudeerd bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte, dat wil zeggen bij patiënten met een CD4-celtelling < 50 cellen/mm<sup>3</sup> of bij patiënten die eerder met een PI of NNRTI zijn behandeld. De ervaring uit gecontroleerd klinisch onderzoek met combinaties met didanosine of zalcitabine is beperkt.

Twee gecontroleerde studies (006 en ACTG 364) die ongeveer één jaar duurden met efavirenz in combinatie met NRTI's en/of PI's die ongeveer een jaar duurde, gaven een daling te zien van de viral load tot onder de kwantificeringslimiet van de assay en een stijging van CD4-lymfocyten bij hiv-geïnfecteerde patiënten die wel behandeling met NRTI en geen antiretrovirale therapie hadden ondergaan. Studie 020 gaf een overeenkomstige werkzaamheid te zien bij eerder met NRTI behandelde patiënten gedurende 24 weken. In deze studies was de dosis efavirenz 600 mg eenmaal daags; de dosis indinavir was 1000 mg om de 8 uur als dit werd gebruikt met efavirenz en 800 mg om de 8 uur als dit zonder efavirenz werd gebruikt. De dosis nelfinavir was 750 mg driemaal daags. In elk van deze studies werd de standaarddosis van de NRTI's om de 12 uur toegediend.

*Studie 006*, een gerandomiseerd, open-label onderzoek, vergeleek efavirenz + zidovudine + lamivudine of efavirenz + indinavir met indinavir + zidovudine + lamivudine bij 1.266 patiënten die bij inclusie in de studie efavirenz-, lamivudine-, NNRTI- en PI-naïef moesten zijn. De gemiddelde CD4- celtelling bij baseline was 341 cellen/mm<sup>3</sup> en de gemiddelde hiv-RNA-concentratie bij baseline was 60.250 kopieën/ml. Tabel 2 toont de werkzaamheidsresultaten voor studie 006 in een subgroep van 614 patiënten die minstens 48 weken hadden deelgenomen. Bij de analyse van de responder rates ('non-completer equals failure analysis' [NC = F]) werden patiënten die met de studie stopten, ongeacht de reden, of van wie een hiv-RNA-meting ontbrak die werd gevolgd of voorafgegaan door een meting boven de kwantificeringslimiet van de assay, op de ontbrekende tijdpunten geacht een HIV-RNA boven 50 of boven 400 kopieën/ml te hebben.

**Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten voor studie 006**

	Responder rates (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma hiv-RNA			Gemiddelde verandering tov CD4-celtelling bij aanvang
		< 400 kopieën/ml (95 % B.I. <sup>b</sup> )	< 50 kopieën /ml (95% B.I. <sup>b</sup> )	
Behandeling <sup>d</sup>	n	48 weken	48 weken	48 weken
EFV + ZDV +	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)

3TC				
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, noncompleter = failure.
- b B.I., betrouwbaarheidsinterval.
- c S.E.M., standard error of the mean.
- d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

De langetermijnresultaten na 168 weken van studie 006 (respectievelijk 160 patiënten voltooiden de studie op behandeling met EFV + IDV, 196 patiënten met EFV + ZDV + 3TC en 127 patiënten met IDV + ZDV + 3TC) suggereren dat de respons aanhoudt in termen van deel van de patiënten met een HIV-RNA < 400 kopieën/ml, hiv-RNA < 50 kopieën/ml en in termen van gemiddelde verandering ten opzichte van CD4-celtelling bij baseline.

Tabel 3 toont de werkzaamheidsresultaten voor studies ACTG 364 en 020. Aan studie ACTG 364 namen 196 patiënten deel die met NRTI's waren behandeld maar niet met PI's of NNRTI's. Aan studie 020 namen 327 patiënten deel die met NRTI's waren behandeld maar niet met PI's of NNRTI's. Artsen mochten de NRTI-behandeling van hun patiënten bij inclusie in de studie veranderen. De responder rates waren het hoogst bij patiënten bij wie de NRTI's werden geswitcht.

**Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten voor studies ACTG 364 en 020**

Studienummer/ Behandeling <sup>b</sup>	n	Responder rates (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma hiv-RNA				Gemiddelde verandering t.o.v. CD4-celtelling bij aanvang	
		%	(95% B.I. <sup>c</sup> )	%	(95% B.I.)	cellen/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Studie ACTG 364 48 weken		< 500 kopieën/ml		< 50 kopieën/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59,82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46,70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19,42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 weken		< 400 kopieën/ml		< 50 kopieën/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

- a NC = F, noncompleter = failure.
- b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir.
- c B.I., betrouwbaarheidsinterval voor deel van reagerende patiënten.
- d S.E.M., standard error of the mean.
- , niet verricht.

### *Pediatrische patiënten*

Studie AI266922 was een open-label studie ter beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit van efavirenz in combinatie met didanosine en emtricitabine bij antiretroviraal-naïeve en -ervaren pediatrische patiënten. Zevenendertig patiënten met een leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar (mediaan 0,7 jaar) werden behandeld met efavirenz. Bij baseline was de mediane plasma hiv-1 RNA 5,88 log<sub>10</sub> kopieën/ml, de mediane CD4<sup>+</sup> cel telling was 1.144 cellen/mm<sup>3</sup> en het mediane CD4<sup>+</sup> percentage was 25%. De mediane tijd in studiebehandeling was 132 weken; 27% van de patiënten staakte de behandeling vóór week 48. Bij een ITT-analyse waren de totale proporties patiënten met hiv RNA < 400 kopieën/ml en < 50 kopieën/ml in week 48 respectievelijk 57% (21/37) en 46% (17/37). De mediane stijging vanaf baseline in de CD4<sup>+</sup> telling na 48 weken behandeling was 215 cellen/mm<sup>3</sup> en de mediane stijging in het CD4<sup>+</sup> percentage was 6%.

Studie PACTG 1021 was een open-label studie ter beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit van efavirenz in combinatie met didanosine en emtricitabine bij pediatrische patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. Drieënveertig patiënten met een leeftijd van 3 maanden tot 21 jaar (mediaan 9,6 jaar) werden gedoseerd met efavirenz. Bij baseline was de mediane plasma hiv-1 RNA 4,8 log<sub>10</sub> kopieën/ml, de mediane CD4<sup>+</sup> cel telling was 367 cellen/mm<sup>3</sup> en het mediane CD4<sup>+</sup> percentage was 18%. De mediane tijd in studiebehandeling was 181 weken; 16% van de patiënten staakte de behandeling vóór week 48. Bij een ITT-analyse waren de totale proporties patiënten met hiv RNA < 400 kopieën/ml en < 50 kopieën/ml in week 48 respectievelijk 77% (33/43) en 70% (30/43). De mediane stijging vanaf baseline in de CD4<sup>+</sup> telling na 48 weken behandeling was 238 cellen/mm<sup>3</sup> en de mediane stijging in het CD4<sup>+</sup> percentage was 13%.

Studie PACTG 382 was een open-label studie ter beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit van efavirenz in combinatie met nelfinavir en een NRTI bij antiretroviraal-naïeve en NRTI-ervaren pediatrische patiënten. Honderdtwee patiënten met een leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (mediaan 5,7 jaar) werden behandeld met efavirenz. Zevenentachtig procent van de patiënten had eerdere antiretrovirale behandeling ondergaan. Bij baseline was de mediane plasma hiv-1 RNA 4,57 log<sub>10</sub> kopieën/ml, de mediane CD4<sup>+</sup> celtelling was 755 cellen/mm<sup>3</sup> en het mediane CD4<sup>+</sup> percentage was 30%. De mediane tijd in studiebehandeling was 118 weken; 25% van de patiënten staakte de behandeling vóór week 48. Bij een ITT-analyse waren de totale proporties patiënten met hiv RNA < 400 kopieën/ml en < 50 kopieën/ml in week 48 respectievelijk 57% (58/102) en 43% (44/102). De mediane stijging vanaf baseline in de CD4<sup>+</sup> telling na 48 weken behandeling was 128 cellen/mm<sup>3</sup> en de mediane stijging in het CD4<sup>+</sup> percentage was 5%.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie*

Vijf uur na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg tot 1.600 mg werden bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers maximale efavirenzconcentraties van 1,6 - 9,1 µM vastgesteld. Dosisafhankelijke stijgingen van de C<sub>max</sub> en de AUC werden waargenomen bij doses tot 1.600 mg. De stijgingen waren minder dan proportioneel, wat wijst op een verminderde absorptie bij hogere doses. De tijd tot de piekplasmaconcentratie (3 - 5 uur) veranderde niet na meervoudige dosering, en steady state plasmaconcentraties werden bereikt na 6 - 7 dagen.

Bij HIV-geïnfecteerde patiënten in steady state waren de gemiddelde C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, en AUC-waarden lineair bij dagdoses van 200 mg, 400 mg en 600 mg. Bij 35 patiënten die eenmaal per dag 600 mg efavirenz kregen was de steady state C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [gemiddelde ± S.D. (% C.V.)], de steady state C<sub>min</sub> was 5,6 ± 3,2 µM (57 %) en de AUC was 184 ± 73 µM·uur (40 %).

### *Invloed van voedsel*

De AUC en C<sub>max</sub> van een eenmalige dosis 600 mg efavirenz filmomhulde tabletten bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers werden door toediening met een vetrijke maaltijd met 28 % (90 % BI: 22 – 33 %) respectievelijk 79 % (90 % BI: 58 – 102 %) verhoogd in vergelijking met toediening op de nuchtere maag (zie rubriek 4.4).

### *Distributie*

Efavirenz bindt zich sterk (ongeveer 99,5 - 99,75 %) aan humane plasmaeiwitten, hoofdzakelijk albumine. Bij HIV-1-geïnficeerde patiënten (n = 9) die dagelijks 200 mg tot 600 mg efavirenz kregen gedurende minstens één maand, varieerden de concentraties in het cerebrospinaal vocht van 0,26 tot 1,19 % (gemiddeld 0,69 %) van de overeenkomstige plasmaconcentratie. Deze verhouding is ongeveer driemaal hoger dan de niet-eiwitgebonden (vrije) fractie van efavirenz in plasma.

### *Biotransformatie*

Onderzoek bij mensen en *in vitro*-onderzoek met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat efavirenz hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem tot gehydroxyleerde metabolieten die vervolgens geglucuronideerd worden. Deze metabolieten zijn onwerkzaam tegen HIV-1. De *in vitro*-studies doen vermoeden dat CYP3A4 en CYP2B6 de belangrijkste isozymen voor de metabolisatie van efavirenz zijn en dat efavirenz de P450-isozymen 2C9, 2C19 en 3A4 remde. Bij *in vitro*-studies bleek efavirenz CYP2E1 niet te remmen en CYP2D6 en CYP1A2 alleen bij concentraties die veel hoger waren dan de klinische.

De plasmablootstelling aan efavirenz kan verhoogd zijn bij patiënten met de homozygote genetische variant G516T van het iso-enzym CYP2B6. De klinische implicaties van een dergelijke associatie zijn onbekend. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de bijwerkingen die met efavirenz gepaard gaan daardoor frequenter en ernstiger kunnen zijn.

Men heeft aangetoond dat efavirenz CYP3A4 en CYP2B6 induceert, en zo zijn eigen metabolisme induceert, wat klinisch relevant kan zijn bij sommige patiënten. Meerdere doses van 200 - 400 mg per dag gedurende 10 dagen resulteerden bij niet-geïnficeerde vrijwilligers in een lagere accumulatie (22 - 42 % lager) dan voorspeld en een kortere terminale halfwaardetijd dan bij toediening van een enkelvoudige dosis (zie hieronder). Men heeft aangetoond dat efavirenz UGT1A1 induceert. Blootstelling van raltegravir (een UGT1A1 substraat) is verminderd in de aanwezigheid van efavirenz (zie rubriek 4.5, tabel 1). Hoewel *in vitro* data suggereren dat efavirenz CYP2C9 en CYP2C19 remt, zijn er tegenstrijdige rapporten met zowel toegenomen als afgenomen blootstelling aan substraten van deze enzymen wanneer deze *in vivo* gelijktijdig worden toegediend met efavirenz. Het nette effect van gelijktijdige toediening is niet bekend.

### *Eliminatie*

Efavirenz heeft een relatief lange terminale halfwaardetijd van ten minste 52 uur na enkelvoudige doses, en 40 - 55 uur na meervoudige doses. Ongeveer 14 - 34 % van een radioactief gemerkte dosis efavirenz werd in de urine teruggevonden en minder dan 1 % van de dosis werd ongewijzigd in urine uitgescheiden.

### *Leverfunctiestoornis*

Bij een onderzoek met een enkelvoudige dosis was bij de enige patiënt met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie C) de halfwaardetijd verdubbeld, waardoor een veel hogere mate van accumulatie zou kunnen optreden. Een onderzoek met meervoudige doses liet geen significant effect zien op de farmacokinetiek van efavirenz bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie A) in vergelijking met de controlegroep. Er waren onvoldoende gegevens om te bepalen of milde of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughclassificatie B of C) invloed heeft op de farmacokinetiek van efavirenz.

### *Geslacht, ras, ouderen*

Hoewel men uit de beperkte gegevens kan opmaken dat vrouwen en patiënten uit Azië en de eilanden van de Stille Zuidzee een hogere blootstelling aan efavirenz hebben, lijken zij efavirenz niet slechter te verdragen. Bij ouderen zijn geen farmacokinetische studies verricht.

### *Pediatrische patiënten:*

De farmacokinetische parameters voor efavirenz in steady-state bij pediatrie patiënten werden voorspeld door een populatie farmacokinetisch model en worden samengevat in Tabel 5 naar gewichtsbereiken die overeenstemmen met de aanbevolen doses.

**Tabel 4: Voorspelde steady-state farmacokinetiek van efavirenz (capsules/capsulesprenkelingen) bij hiv-geïnfecteerde pediatrie patiënten**

Lichaamsgewicht	Dosis	Gemiddelde AUC <sub>(0-24)</sub> µM·uur	Gemiddelde C <sub>max</sub> µg/mL	Gemiddelde C <sub>min</sub> µg/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 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Efavirenz was niet mutageen of clastogeen bij conventionele genotoxiciteitsanalyses.

Bij ratten induceerde efavirenz foetale resorptie. Bij 3 van de 20 foetussen/neonati van met efavirenz behandelde cynomolgusapen, die doseringen kregen resulterend in plasma-efavirenzconcentraties overeenkomend met die bij mensen, werden misvormingen waargenomen. Anencefalie en unilaterale anoftalmie met secundaire vergroting van de tong werden bij één foetus waargenomen, microftalmie bij een andere foetus, en een gespleten gehemelte bij een derde foetus. Er werden geen misvormingen waargenomen bij foetussen van met efavirenz behandelde ratten en konijnen.

Biliaire hyperplasie werd waargenomen in cynomolgusapen die  $\geq 1$  jaar efavirenz kregen in een dosis die resulteert in gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 2 maal groter zijn dan die bij mensen die de aanbevolen dosering kregen. Na stopzetting van de toediening werd regressie van biliaire hyperplasie gezien. Biliaire fibrose is waargenomen bij ratten. Bij sommige apen die efavirenz  $\geq 1$  jaar kregen in doses die leidden tot plasma-AUC-waarden die 4 tot 13 maal hoger waren dan die bij mensen die de aanbevolen dosis kregen, zijn niet-aanhoudende convulsies waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

In carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd een hogere incidentie van lever- en longtumoren waargenomen bij de wijfjes maar niet bij de mannetjes. Het mechanisme van de tumorvorming en de relevantie ervan voor mensen zijn niet bekend.

Carcinogeniciteitsstudies bij mannetjesmuizen en mannetjes- en wijfjesratten waren negatief. Hoewel het carcinogene potentieel bij mensen onbekend is, maken deze gegevens aannemelijk dat het klinisch gunstige effect van efavirenz zwaarder weegt dan het potentiële carcinogene risico voor mensen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Efavirenz Viatris 600 mg, filmomhulde tabletten bevat:

*Kern*

---

Microkristallijne cellulose  
Croscarmellosematrium  
Hydroxypropylcellulose  
Lactosemonohydraat  
Colloïdaal silicium, watervrij  
Magnesiumstearaat

*Filmomhulling*

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

De houdbaarheid na openen van de HDPE tablettenflacons is 100 dagen.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC / PVDC-Aluminium blisterverpakking met 30, 60, 90 of 100 filmomhulde tabletten.  
PVC / PVDC-Aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking van 30 x 1 filmomhulde tabletten.

HDPE tablettenflacons met pp draaidop met 30 of 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 109766

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 oktober 2012

Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 30 juli 2024.