


Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 1 van 48

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 152 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Geel gekleurde, ovale, schuine rand, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'L' aan de ene kant en '11' aan de andere kant. Het formaat is 20,1 mm x 9,6 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Efavirenz Aurobindo is aangewezen bij antivirale combinatiebehandelingen van met humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 maanden en ouder die 3,5 kg of meer wegen.

Efavirenz 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-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-infecties.

##### Dosering

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

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 2 van 48

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

*Volwassenen en adolescenten boven 40 kg:* 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.

Filmomhulde tabletten efavirenz zijn niet geschikt voor kinderen die minder dan 40 kg wegen. Voor deze patiënten zijn harde capsules efavirenz beschikbaar.

*Dosisaanpassing:*

Als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met voriconazol, moet de onderhoudsdosering voriconazol verhoogd worden naar 400 mg tweemaal daags (om de twaalf uur) en moet de dosis efavirenz verminderd worden met 50 % naar 300 mg eenmaal daags. Als de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de begindosis efavirenz weer worden hervat (zie rubriek 4.5).

Als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine bij patiënten die 50 kg of meer wegen, kan verhoging van de dosis efavirenz naar 800 mg/dag worden overwogen (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 jonger dan 3 maanden of die minder dan 3,5 kg wegen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.


Wijze van toediening

Het is aanbevolen om efavirenz in te nemen op een lege maag. De verhoogde efavirenz concentraties die worden waargenomen na toediening van efavirenz met voedsel, kunnen leiden tot een toename van de frequentie van bijwerkingen (zie rubriek 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).

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 3 van 48

Gelijktijdig gebruik met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, of ergot-alkaloïden (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 met elbasvir/grazoprevir vanwege de verwachte significante verlagingen van de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir (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 plotselinge dood of van aangeboren verlenging van het QTc-interval in electrocardiogrammen, of met een andere klinische aandoening die bekend staat om verlenging van het QTc-interval,
- een geschiedenis van symptomatische hartritmestoornissen of met klinisch relevante bradycardie of met congestief hartfalen samen met een gereduceerde linkerventrieklejectiefraction
- ernstige verstoringen van de elektrolytenbalans, bijvoorbeeld hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

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

Deze 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 antimalariamiddelen,
- 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 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 tenofoviridisoproxilfumaraat wordt niet aanbevolen tenzij het noodzakelijk is voor dosisaanpassing (bijvoorbeeld met rifampicine).

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

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 4 van 48

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

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

Gelijktijdig gebruik van *ginkgo biloba*-extracten wordt niet aanbevolen (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 corticosteroiden 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 te vermijden dat het virus resistent wordt (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 vaker voor bij degenen met depressie in de voorgeschiedenis. Sinds de introductie van het product zijn er ook meldingen van ernstige depressie, overlijden door zelfdoding, waanvoorstellingen en psychoseachtig gedrag en katatonie. 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, slapeloosheid, slaperigheid, 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

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 5 van 48

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.

Laat optredende neurotoxiciteit waaronder ataxie en encefalopathie (verminderd bewustzijn, verwardheid, psychomotorische vertraging, psychose, delirium) kan maanden tot jaren na het begin van de behandeling met efavirenz optreden. Sommige gevallen van laat optredende neurotoxiciteit kwamen voor bij patiënten met genetische CYP2B6-polymorfismen die in verband worden gebracht met verhoogde efavirenzspiegels, ondanks een standaarddosering van Efavirenz Aurobindo. Patiënten met klachten en verschijnselen van ernstige neurologische bijwerkingen moeten meteen onderzocht worden om te beoordelen of deze gevallen mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van efavirenz, en of het stopzetten van Efavirenz Aurobindo gerechtvaardigd is.

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:

Er waren enkele meldingen van leverfalen sinds de introductie van het product 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 leverfunctiestoornis of andere risicofactoren.

QTc-verlenging:

QTc-verlenging is waargenomen bij gebruik van efavirenz (zie rubrieken 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 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 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

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 6 van 48

(voorheen Pneumocystis carinii) veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

#### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

#### Osteonecrose:

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met gevorderde 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. Bij patiënten met een chronische hepatitis B- of C-infectie en bij patiënten die zijn behandeld met andere geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit, wordt controle van de leverenzymen aanbevolen. Bij patiënten met aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan vijfmaal de bovenste normaalwaarde, moet het voordeel van voortgezette behandeling met efavirenz worden afgewogen tegen het onbekende risico op aanzienlijke levertoxiciteit (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:

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 7 van 48

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 waarschijnlijk minimaal is (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 film omhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen die minder wegen dan 40 kg.

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

Dit middel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **Hulpstoffen:**

##### **Efavirenz Aurobindo bevat lactose**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algeheelactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.


##### **Efavirenz Aurobindo bevat natrium**

Dit geneesmiddel 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. Theoretisch kan efavirenz daarom bij aanvang de blootstelling aan CYP3A4-substraten verhogen en voorzichtigheid is gepast bij CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische breedte (zie rubriek 4.3). Efavirenz kan een inductor zijn van CYP2C19 en CYP2C9; remming is echter ook waargenomen *in vitro* en het netto-effect van gelijktijdig gebruik met substraten van deze enzymen is niet duidelijk (zie rubriek 5.2).

De blootstelling aan efavirenz kan verhoogd worden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen (bijvoorbeeld ritonavir) of voedsel (bijvoorbeeld grapefruitsap) die de activiteit van CYP3A4 of CYP2B6 remmen. Verbindingen of kruidenpreparaten (bijvoorbeeld ginkgo biloba-extracten of sint-janskruid) die deze enzymen induceren, kunnen leiden tot verminderde plasmaconcentraties van efavirenz. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van ginkgo biloba-extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 8 van 48

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, flecaïdide, bepaalde antimalariamiddelen en methadon (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten:

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Contra-indicaties bij gelijktijdig gebruik:

Efavirenz mag niet gelijktijdig worden toegediend met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil of ergot-alkaloïden (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 dit kan leiden tot verlies van virologische respons op elbasvir / grazoprevir. Dit verlies is het gevolg van een significante afname van de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir, veroorzaakt door CYP3A4-inductie. (zie paragraaf 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 geneesmiddelmetaboliserende 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).

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 dit tussen haakjes. Tenzij anders aangegeven zijn de onderzoeken bij gezonde proefpersonen verricht.

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




Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 9 van 48


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>Anti-HIV-middelen</b>		
<b>Proteaseremmers (PI)</b>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg 1 dd/100 mg 1 dd/600 mg 1 dd, 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, kan 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 1 dd/200 mg 1 dd/600 mg 1 dd, 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 1 dd's avonds zonder efavirenz. Deze verlaging van de C <sub>min</sub> van atazanavir kan een negatief effect hebben op de werkzaamheid van atazanavir. ** Gebaseerd op historische vergelijking.	
Darunavir/ritonavir/ efavirenz (300 mg 2 dd*/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd)  *lager dan de aanbevolen doses, soortgelijke bevindingen worden verwacht met de aanbevolen doses.	Darunavir: AUC : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-inductie)  Efavirenz: AUC : ↑21 % C <sub>min</sub> : ↑17 % C <sub>max</sub> : ↑15 % (CYP3A4-remming)	Efavirenz in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 dd kan resulteren in suboptimale darunavir C <sub>min</sub> . Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir/ritonavir, moet darunavir/ritonavir 600/100 mg 2 dd worden gebruikt. Deze combinatie moet voorzichtig worden toegepast. Zie ook rij ritonavir hieronder.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 10 van 48


<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>
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg 2 dd/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast. Zie ook rij ritonavir hieronder.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interactie niet onderzocht	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Interactie niet onderzocht	Niet aanbevolen, omdat de blootstelling aan beide PI's naar verwachting aanzienlijk verlaagd zal zijn.
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg 1 dd)	<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 q8h met efavirenz 600 mg daags werd gegeven (CYP3A4-inductie)</p> <p>Efavirenz:  Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie</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.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 11 van 48


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
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg 2 dd/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	<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  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>Bij toediening met indinavir of indinavir/ritonavir hoeft de dosering efavirenz niet te worden aangepast.</p> <p>Zie ook bij ritonavir hieronder.</p>

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 12 van 48


<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>Lopinavir/ritonavir zachte capsules of orale oplossing/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tabletten/efavirenz</p> <p>(400/100 mg 2 dd/600 mg 1 dd)</p> <p>(500 mg/125 mg 2 dd/600 mg 1 dd)</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 2 dd zonder efavirenz</p>	<p>Met efavirenz moet een verhoging van de dosis lopinavir/ritonavir zachte capsules of orale oplossing van 33 % worden overwogen (4 capsules/~6,5 ml 2 dd in plaats van 3 capsules/5 ml 2 dd). Voorzichtigheid is gepast omdat deze dosisaanpassing bij sommige patiënten onvoldoende kan zijn. Bij gelijktijdige toediening met efavirenz 600 mg 1 dd moet de dosering van tabletten lopinavir/ritonavir worden verhoogd naar 500 mg/125 mg 2 dd.</p> <p>Zie ook bij ritonavir hieronder.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz</p> <p>(750 mg q8h/600 mg 1 dd)</p>	<p>Nelfinavir:</p> <p>AUC: ↑ 20 % (↑ 8 tot ↑ 34)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 21 % (↑ 10 tot ↑ 33)</p> <p>De combinatie werd over het algemeen goed verdragen.</p>	<p>Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.</p>

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 13 van 48


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
Ritonavir/efavirenz (500 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	<p>Ritonavir: 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> (remming van door CYP gemedieerd oxidatief metabolisme)</p> <p>Als efavirenz werd gegeven met ritonavir 500 mg of 600 mg 2 dd, 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, 1 of 2 dd).</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.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 14 van 48

<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>
<b>CCR5-antagonist</b>		
Maraviroc/efavirenz (100 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 tot ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 tot ↓ 62) Concentraties efavirenz niet gemeten, geen effect verwacht.	Zie Samenvatting van de Productkenmerken van het geneesmiddel dat maraviroc 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>NRTI's en NNRTI's</b>		
NRTI's/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.
NNRTI's/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.


Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 15 van 48

<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>
<b>Anti-HCV-middelen</b>		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 dd/600 mg 1 dd)	<p>Boceprevir:  AUC: ↔ 19 %*  C<sub>max</sub>: ↔ 8 %  C<sub>min</sub>: ↓ 44 %</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔ 20 %  C<sub>max</sub>: ↔ 11 %  (CYP3A-inductie - effect op boceprevir)  *0-8 uur</p> <p>Geen effect (↔) betekent een afname in de gemiddelde ratioschatting van ≤ 20 % of toename in gemiddelde ratioschatting van ≤ 25 %</p>	Bij toediening met efavirenz waren de plasmadalconcentraties van boceprevir verlaagd. De klinische resultaten van deze waargenomen verlaging van de plasmadalconcentraties van boceprevir zijn niet direct vastgesteld.
Telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg 1 dd)	<p>Telaprevir (relatief tot 750 mg q8h):  AUC: ↓ 18 % (↓ 8 tot ↓ 27)  C<sub>max</sub>: ↓ 14 % (↓ 3 tot ↓ 24)  C<sub>min</sub>: ↓ 25 % (↓ 14 tot ↓ 34) %</p> <p>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)</p>	Wanneer efavirenz samen met telaprevir wordt toegediend, moet 1,125 mg telaprevir iedere 8 uur worden gebruikt


Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 16 van 48

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
Simeprevir/efavirenz (150 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>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>: ↔</p> <p>Geen effect (↔) betekent een afname in de gemiddelde ratioschatting van ≤ 20 % of toename in gemiddelde ratioschatting van ≤ 25 %</p> <p>(CYP3A4-enzyminductie)</p>	<p>Gelijktijdige toediening van simeprevir met efavirenz resulteerde in significant verlaagde plasmaconcentraties van simeprevir als gevolg van CYP3A-inductie door efavirenz, wat kan resulteren in verminderd therapeutische werking van simeprevir. Gelijktijdige toediening van simeprevir met efavirenz wordt niet aanbevolen.</p>
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔efavirenz	<p>Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz resulteerde in een vermindering (ongeveer 50%) van de systemische blootstelling aan velpatasvir. Het mechanisme van het effect op velpatasvir is de inductie van CYP3A en CYP2B6 door efavirenz. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz wordt niet aanbevolen. Raadpleeg de voorschrijfinformatie voor sofosbuvir/velpatasvir voor meer informatie.</p>




Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 17 van 48


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
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	Gelijktijdige toediening van efavirenz met velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir wordt niet aanbevolen, omdat het de concentraties van velpatasvir en voxilaprevir kan verlagen. Raadpleeg de voorschriftinformatie voor velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir voor meer informatie.
Proteaseremmer: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Gelijktijdige toediening van efavirenz met elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd omdat dit kan leiden tot verlies van virologische respons op elbasvir/grazoprevir. Dit verlies is te wijten aan significante afnames in elbasvir en grazoprevir-plasma concentraties veroorzaakt door CYP3A4 inductie. Raadpleeg de voorschriftinformatie voor elbasvir/grazoprevir voor meer informatie.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 18 van 48


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
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz kan de plasmaconcentraties van glecaprevir en pibrentasvir significant verlagen, wat leidt tot een verminderd therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz wordt niet aanbevolen. Raadpleeg het voorschrift informatie voor glecaprevir/pibrentasvir voor meer informatie.
<b>Antibiotica</b>		
Azitromycine/efavirenz (600 mg eenmalige dosis/400 mg 1 dd)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie.	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
Claritromycine/efavirenz (500 mg q12h/400 mg 1 dd)	<p>Claritromycine: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 tot ↓ 46) C<sub>max</sub>: ↓ 26 % (↓ 15 tot ↓ 35)</p> <p>Claritromycine 14-hydroxymetaboliët: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 tot ↑ 53) C<sub>max</sub>: ↑ 49 % (↑ 32 tot ↑ 69)</p> <p>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.</p>	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.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 19 van 48


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
Andere macrolideantibiotica (bijv. erytromycine)/efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Er zijn geen gegevens om een dosisaanbeveling op te baseren.
<b><i>Antimycobacteriële middelen</i></b>		
Rifabutine/efavirenz (300 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Rifabutine:  AUC: ↓ 38 % (↓ 28 tot ↓ 47)  C<sub>max</sub>: ↓ 32 % (↓ 15 tot ↓ 46)  C<sub>min</sub>: ↓ 45 % (↓ 31 tot ↓ 56)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 12 % (↓ 24 tot ↑ 1)  (CYP3A-inductie)</p>	<p>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 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).</p>

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 20 van 48


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
Rifampicine/efavirenz (600 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	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 meer 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 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, inclusief 600 mg, hoeft niet te worden aangepast.
<b>Antimycotica</b>		
Itraconazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg 1 dd)	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.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411 Pag. 21 van 48


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
Posaconazol/efavirenz --/400 mg 1 dd	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 2 dd/400 mg 1 dd)  Voriconazol/Efavirenz (400 mg 2 dd/300 mg 1 dd)	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: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 tot ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** *vergeleken met 200 mg 2 dd alleen ** vergeleken met 600 mg 1 dd alleen (competitieve remming van oxidatief metabolisme)	Als efavirenz met voriconazol wordt toegediend, moet de onderhoudsdosis voriconazol worden verhoogd naar 400 mg 2 dd en moet de dosis efavirenz worden gehalveerd, d.w.z. naar 300 mg 1 dd. Als behandeling met voriconazol wordt gestaakt, moet de oorspronkelijke dosis efavirenz weer worden gegeven.
Fluconazol/efavirenz (200 mg 1 dd/400 mg 1 dd)	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.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411 Pag. 22 van 48

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><i>Antimalariamiddelen</i></b>		
Artemether/lumefantrine/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doseringen van 4 tabletten in 3 dagen/600 mg 1 dd)	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 kunnen resulteren in een vermindering van de werkzaamheid tegen malaria, is voorzichtigheid gepast wanneer efavirenz en artemether/lumefantrinetabletten en gelijktijdig worden toegediend.
Atovaquon en proguanilhydrochloride/efavirenz (250/100 mg eenmalige dosis/600 mg 1 dd)	Atovaquon: 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 atovaquon/proguanil met efavirenz moet, indien mogelijk, worden vermeden.
<b><i>Anthelminthica</i></b>		
Praziquantel/efavirenz (eenmalige dosis)	Praziquantel: AUC: ↓ 77 %	Gelijktijdig gebruik met efavirenz wordt niet aanbevolen vanwege significante afname van 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>		


Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 23 van 48

<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>Antacida met aluminiumhydroxide-magnesiumhydroxide-simeticon/efavirenz (eenmalige dosis 30 ml /eenmalige dosis 400 mg)</p> <p>Famotidine/efavirenz (eenmalige dosis 40 mg/eenmalige dosis 400 mg)</p>	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><i>ANXIOLYTICA</i></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><i>ANTICOAGULANTIA</i></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><i>ANTICONVULSIVA</i></b>		

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 24 van 48

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
Carbamazepine/efavirenz (400 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Carbamazepine: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 tot ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 15 tot ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35 % (↓ 24 tot ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 tot ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21 % (↓ 15 tot ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47 % (↓ 41 tot ↓ 53) (lagere concentraties carbamazepine: CYP3A4-inductie; lagere concentraties efavirenz: CYP3A4- en CYP2B6-inductie)</p> <p>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>	Er kan geen dosisaanbeveling worden gegeven. Een ander anticonvulsivum moet worden overwogen. De plasmaconcentraties carbamazepine moeten periodiek worden gecontroleerd.
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-iso-enzymen, moet de concentratie van het anticonvulsivum periodiek worden gecontroleerd.
Valproïnezuur/efavirenz (250 mg 2 dd/600 mg 1 dd)	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.



Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 25 van 48


<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>
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.

#### **ANTIDEPRESSIVA**


##### **Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)**

Sertraline/efavirenz (50 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<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 (20 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie	Voor geen van deze 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

#### **NOREPINEFRINE- EN DOPAMINEHEROPNAMEREMMER**

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 26 van 48


<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>
Bupropion/efavirenz [150 mg eenmalige dosis (vertraagde afgifte)/600 mg 1 dd)	<p>Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 tot ↓ 62) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 21 tot ↓ 47)</p> <p>Hydroxybupropion: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 50 % (↑ 20 tot ↑ 80) (CYP2B6-inductie)</p>	Verhogingen van de dosis bupropion moeten plaatsvinden op basis van de klinische reactie, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion mag niet worden overschreden. De dosis efavirenz hoeft niet te worden aangepast.
<b><i>ANTI-HISTAMINICA</i></b>		
Cetirizine/efavirenz (eenmalige dosis 10 mg/600 mg 1 dd)	<p>Cetirizine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 18 tot ↓ 30) Deze veranderingen worden niet klinisch belangrijk geacht.</p> <p>Efavirenz: Geen klinisch belangrijke farmacokinetische interactie</p>	Voor geen van deze geneesmiddelen hoeft de dosering te worden aangepast.
<b><i>CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN</i></b>		
<b>Calciumantagonisten</b>		

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 27 van 48


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
Diltiazem/efavirenz (240 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Diltiazem:  AUC: ↓ 69 % (↓ 55 tot ↓ 79)  C<sub>max</sub>: ↓ 60 % (↓ 50 tot ↓ 68)  C<sub>min</sub>: ↓ 63 % (↓ 44 tot ↓ 75)</p> <p>Desacetyldiltiazem:  AUC: ↓ 75 % (↓ 59 tot ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 64 % (↓ 57 tot ↓ 69)  C<sub>min</sub>: ↓ 62 % (↓ 44 tot ↓ 75)</p> <p>N-monodesmethyl diltiazem:  AUC: ↓ 37 % (↓ 17 tot ↓ 52)  C<sub>max</sub>: ↓ 28 % (↓ 7 tot ↓ 44)  C<sub>min</sub>: ↓ 37 % (↓ 17 tot ↓ 52)</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>
Verapamil, felodipine, nifedipine en nicardipine	<p>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.</p>	<p>Dosisaanpassing van de calciumantagonist moet gebeuren op basis van de klinische reactie (zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor de calciumantagonist).</p>

**LIPIDEVERLAGENDE MIDDELEN**


**HMG-CoA-reductaseremmers**

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 28 van 48


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
Atorvastatine/efavirenz (10 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Atorvastatine:  AUC: ↓ 43 % (↓ 34 tot ↓ 50)  C<sub>max</sub>: ↓ 12 % (↓ 1 tot ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatine:  AUC: ↓ 35 % (↓ 13 tot ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 13 % (↓ 0 tot ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatine:  AUC: ↓ 4 % (↓ 0 tot ↓ 31)  C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 9 tot ↓ 51)</p> <p>Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers:  AUC: ↓ 34 % (↓ 21 tot ↓ 41)  C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 2 tot ↓ 26)</p>	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 1 dd/600 mg 1 dd)	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 aangepast.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 29 van 48

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
Simvastatine/efavirenz (40 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	<p>Simvastatine:  AUC: ↓ 69 % (↓ 62 tot ↓ 73)  C<sub>max</sub>: ↓ 76 % (↓ 63 tot ↓ 79)</p> <p>Simvastatinezuur:  AUC: ↓ 58 % (↓ 39 tot ↓ 68)  C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 32 tot ↓ 58)</p> <p>Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers:  AUC: ↓ 60 % (↓ 52 tot ↓ 68)  C<sub>max</sub>: ↓ 62 % (↓ 55 tot ↓ 78)  (CYP3A4-inductie)</p> <p>Gelijktijdige toediening van efavirenz met atorvastatine, pravastatine of simvastatine had geen effect op de AUC of C<sub>max</sub> van efavirenz.</p>	<p>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.</p>
Rosuvastatine/efavirenz	<p>Interactie niet onderzocht. Rosuvastatine wordt voornamelijk onveranderd met de feces uitgescheiden, daarom wordt er geen interactie met efavirenz verwacht.</p>	<p>Voor geen van beide middelen hoeft de dosering te worden aangepast.</p>


Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 30 van 48

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>HORMONALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Oraal: ethinylestradiol + norgestimaat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg 1 dd/600 mg 1 dd)	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 significante interactie. Het klinische belang van deze effecten is onbekend.	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare methode van barrière-anticonceptie worden toegepast (zie rubriek 4.6).

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 31 van 48


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>Injectie: depo-medroxyprogesteron- acetaat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM eenmalige dosis DMPA)</p>	<p>In een geneesmiddelinteractie-onderzoek 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>

**IMMUNOSUPPRESSIVA**

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 32 van 48

<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>
Immunosuppressiva die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Lagere blootstelling aan het immunosuppressivum kan worden verwacht (CYP3A4-inductie). Naar verwachting hebben deze immunosuppressiva geen invloed op de blootstelling aan efavirenz.	Het kan nodig zijn de dosis van de immunosuppressiva aan te passen. 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.
<b><i>NIET-OPIOÏDE ANALGETICA</i></b>		
Metamizol/Efavirenz	Gelijktijdige toediening van efavirenz en metamizol, een activator van metaboliserende enzymen waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan leiden tot een vermindering van plasmaconcentraties van efavirenz met een potentiële vermindering van klinische effectiviteit.	Daarom moet er voorzichtig worden omgegaan met de gelijktijdige toediening van metamizol en efavirenz; klinische reactie en/of geneesmiddelenniveaus moeten zoals toepasselijk worden bewaakt.
<b><i>OPIOÏDEN</i></b>		



Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 33 van 48

<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 1 dd/600 mg 1 dd)	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 opiaatontwenning. De dosis methadon werd met gemiddeld 22 % verhoogd om ontwenningverschijnselen af te zwakken.	Gelijktijdige toediening met efavirenz moet worden vermeden in verband met het risico op QTc-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 ontwenningverschijnselen. 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.

Overige interacties: efavirenz bindt zich niet aan cannabinoïdreceptoren. Fout-positieve testresultaten voor cannabinoïd in de urine zijn gemeld bij sommige screening assays bij niet-geïnfecteerde en hiv-geïnfecteerde personen die efavirenz kregen. In zulke gevallen wordt ter bevestiging een meer specifieke methode zoals gaschromatografie/massaspectrometrie aanbevolen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden:

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 34 van 48

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 anticonceptiemaatregelen 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 (uitgesloten werden vastedosiscombinatietabletten met efavirenz). Twee additionele gevallen (1 prospectief en 1 retrospectief) waaronder voorvallen die passen bij een neuraalbuisdefect, zijn gemeld met de vastedosiscombinatietablet van efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxilfumaraat. 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 efavirenz bevattende behandelingen 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 behandelingen zonder efavirenz, 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:

Het is niet duidelijk of Efavirenz bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van efavirenz op pasgeborenen/zuigelingen. 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 te geven om zo 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 Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr.2411      Pag. 35 van 48

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

## 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 over het algemeen 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  $< 1/100$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); of zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	hypertriglyceridemie*
Soms	hypercholesterolemie*
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	abnormaal dromen, angst, depressie, slapeloosheid*

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	


Rev.nr.2411 Pag. 36 van 48

Soms	affectlabiliteit, agressie, verwardheid, euforie, hallucinatie, manie, paranoia, psychose <sup>‡</sup> , zelfmoordpoging, suïcidale gedachten*, katatonie*
Zelden	wanen <sup>‡‡</sup> , neurose <sup>‡‡</sup> , overlijden door zelfdoding <sup>‡‡*</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	gestoorde cerebellaire coördinatie en evenwicht <sup>‡</sup> , aandachtsstoornis (3,6 %), duizeligheid (8,5 %), hoofdpijn (5,7 %), slaperigheid (2,0 %)*
Soms	agitatie, amnesie, ataxie, gestoorde coördinatie, convulsies, abnormaal denken, tremor <sup>‡</sup>
Niet bekend	encefalopathie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	wazig zien
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	tinnitus <sup>‡</sup> , vertigo
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	plotselinge roodheid van het gezicht <sup>‡</sup>
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
Soms	pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT)* verhoogd alanineaminotransferase (ALAT)* verhoogd gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Soms	acute hepatitis
Zelden	leverfalen <sup>‡‡*</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	uitslag (11,6 %)*
Vaak	pruritus
Soms	erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom*
Zelden	fotoallergische dermatitis <sup>‡</sup>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms	gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	vermoeidheid

\* Zie rubriek *Beschrijving van bepaalde bijwerkingen* voor meer details.

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Informatie over postmarketingsurveillance

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr.2411      Pag. 37 van 48

‡ Deze bijwerkingen werden postmarketing gezien; echter, de frequenties werden bepaald naar aanleiding van de gegevens van 16 klinische studies (n=3969).

‡‡ Deze bijwerkingen werden postmarketing gezien, maar niet gemeld als geneesmiddelgerelateerde 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=3969).

*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 corticosteroïden 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=1008)	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 katatonie.

*Neurologische symptomen:*

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 38 van 48

In gecontroleerd klinisch onderzoek zijn vaak gemelde bijwerkingen (maar ze 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.

Postmarketing zijn ataxie en encefalopathie gemeld. Deze bijwerkingen zijn in verband gebracht met hoge efavirenzspiegels en traden maanden tot jaren na het begin van de behandeling met efavirenz op (zie rubriek 4.4).

*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.

*Immuunreactiveringssyndroom:*


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-immune hepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

*Osteonecrose:*

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

*Laboratoriumafwijkingen:*

**Leverenzymen:** ASAT en ALAT 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).

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 39 van 48

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*

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

#### **Pediatrische patiënten**

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%) kinderen behandeld met efavirenz) en was vaak hooggradiger dan bij volwassenen (ernstige uitslag werd bij 6 van de 182 (3,3%) 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 stopten 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.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 40 van 48

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 middelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers. ATC-code: J05AG03

*Werkingsmechanisme:* efavirenz is een NNRTI van HIV-1. Efavirenz is een niet-competitieve remmer van HIV-1 reverse transcriptase (RT) en remt HIV-2-RT of cellulaire DNA-polymerases ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  of  $\delta$ ) niet in significante mate.


*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 verrijkt voor CYP2B6-polymorfismen. De gemiddelde Cmax 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 Cmax 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 efavirenz die nodig is voor 90 tot 95 % inhibitie van het wild type of zidovudine-resistente laboratorium- en klinische isolaten in vitro 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→isoleucine in positie 100 (L100I, 17 tot 22x resistentie) en lysine→asparagine in positie 103 (K103N, 18 tot 33x resistentie). Groter dan 100x verlies van gevoeligheid werd waargenomen tegen HIV-varianten met K103N-expressie in aanvulling 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.



Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 41 van 48

*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→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 enzym-substraten. 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, 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 vergelijkbare 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	
--	--	--

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883		
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2411      Pag. 42 van 48

		< 400 kopieën /ml (95% B.I. <sup>b</sup> )	< 50 kopieën /ml (95% B.I. <sup>b</sup> )	Gemiddelde verandering t.o.v. CD4-celtelling bij aanvang cellen/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
Behandeling <sup>d</sup>	n	48 weken	48 weken	48 weken
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12.3)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> B.I., betrouwbaarheidsinterval.

<sup>c</sup> S.E.M., standard error of the mean.


<sup>d</sup> 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 voor het aandeel patiënten met een HIV-RNA < 400 kopieën/ml, HIV-RNA < 50 kopieën/ml en wat betreft 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**

			Responder rates (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma-HIV-RNA			Gemiddelde verandering t.o.v. CD4-celtelling bij aanvang	
Studienummer/ Behandeling <sup>b</sup>	n	%	(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				

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411 Pag. 43 van 48

EFV + NFV + NRTI's	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17.9)
EFV + NRTI's	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21.0)
NFV + NRTI's	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13.6)
Studie 020 24 weken		< 400 kopieën/ml	< 50 kopieën/ml				
EFV + IDV + NRTI's	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9.1)
IDV + NRTI's	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9.9)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> B.I., betrouwbaarheidsinterval voor aandeel reagerende patiënten.


<sup>d</sup> 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> celtelling 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 stakte 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 pediatriche 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> celtelling 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 stakte 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%.

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr.2411      Pag. 44 van 48

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+ celtelling was 755 cellen/mm<sup>3</sup> en het mediane CD4+ 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+ telling na 48 weken behandeling was 128 cellen/mm<sup>3</sup> en de mediane stijging in het CD4+ 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>, gemiddelde C<sub>min</sub>, en gemiddelde 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 plasma-eiwitten, hoofdzakelijk albumine. Bij HIV-1-geïnfecteerde patiënten (n = 9) die eenmaal daags 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

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
	Rev.nr.2411	Pag. 45 van 48

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, hetgeen bij sommige patiënten klinisch relevant kan zijn. Meerdere doses van 200 - 400 mg per dag gedurende 10 dagen resulteerden bij niet-geïnfecteerde 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 ook aangetoond dat efavirenz UGT1A1 induceert. Blootstellingen aan raltegravir (een UGT1A1-substraat) zijn verlaagd met efavirenz (zie rubriek 4.5, tabel 1). Alhoewel *in vitro*-gegevens wijzen op remming van CYP2C9 en CYP2C19 door efavirenz, zijn er tegenstrijdige meldingen van zowel verhoogde als verlaagde blootstellingen aan substraten van deze enzymen bij gelijktijdig gebruik met efavirenz *in vivo*. Het netto-effect van gelijktijdig gebruik is niet duidelijk.

*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 als ongewijzigd efavirenz 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 matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie 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 pediatrische patiënten werden voorspeld door een populatie farmacokinetisch model en worden samengevat in Tabel 4 naar gewichtsbereiken die overeenstemmen met de aanbevolen doses.

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

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 46 van 48

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 gedurende  $\geq 1$  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 gedurende  $\geq 1$  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

*Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose (graad -101) (E460)  
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (LH-21)  
Lactosemonohydraat  
Hydroxypropylcellulose (lage viscositeit)  
Colloïdaal silica anhydraat  
Crospondon (type – B)  
Natriumlaurylsulfaat  
Microkristallijne cellulose (graad 200) (E460)  
Crospondon (type – A)  
Magnesiumstearaat

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 47 van 48

*Omhuiling:*

Hypromellose type 2910 (E464)

Macrogol

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Efavirenz Aurobindo filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in clear PVC/ PVdC- Aluminium folie blisterverpakking en HDPE-fles met polypropyleen dop.

Blisterverpakking: 30 en 90 filmomhulde tabletten

Fles verpakking: 30, 90, en 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

Aurobindo Pharma B.V.


Baarnsche Dijk 1

3741 LN, Baarn

Nederland

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

RVG 113833

Efavirenz Aurobindo 600 mg, filmomhulde tabletten RVG 113883	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411      Pag. 48 van 48

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juli 2014  
Datum van laatste verlenging: 13 mei 2019

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 16 januari 2025