STOCRIN 600 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 249,6 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Dunkelgelb, kapselförmig und mit der Prägung „225" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

STOCRIN ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz Virus Typ I (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt.

STOCRIN wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/mm^3 oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PI wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der STOCRIN enthaltenden Schemata vor.

Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie ist von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt einzuleiten.

Dosierung

Efavirenz muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Verbesserung der Verträglichkeit hinsichtlich ZNS-Nebenwirkungen wird die Einnahme der Dosis vor dem Schlafengehen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Efavirenz in Kombination mit nukleosidalen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NRTI) mit oder ohne PI (siehe Abschnitt 4.5) beträgt einmal täglich 600 mg oral.

Dosisanpassung

Wird Efavirenz zusammen mit Voriconazol angewendet, muss gleichzeitig die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg alle 12 Stunden erhöht werden und die Efavirenz-Dosis auf 50%, d.h. auf 300 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Voriconazol ist die ursprüngliche Dosierung von Efavirenz wieder aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Efavirenz zusammen mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr angewendet wird, kann eine Dosiserhöhung von Efavirenz auf 800 mg/Tag in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche (3 bis 17 Jahre)

Die empfohlene Dosis von Efavirenz in Kombination mit einem PI und/oder NRTI für Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren ist Tabelle 1 zu entnehmen. Efavirenz Tabletten dürfen nur dann an Kinder verabreicht werden, wenn diese die Tabletten zuverlässig schlucken können.

Tabelle 1

Pädiatrische Dosis bei einmal täglicher Anwendung*

Körpergewicht kg	***Efavirenz Dosis (mg) ****
13 bis <15	200
15 bis <20	250
20 bis <25	300
25 bis <32,5	350
32,5 bis <40	400
≥ 40	600

* Efavirenz 50 mg, 200 mg und 600 mg-Filmtabletten stehen zur Verfügung.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Lebererkrankung sollten ihre normale, empfohlene Dosis Efavirenz erhalten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige unerwünschte Reaktionen, insbesondere hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 13 kg sind nicht gesichert. Derzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.
Art der Anwendung
Es wird empfohlen, dass STOCRIN auf nüchternen Magen eingenommen wird. Erhöhte Efavirenz Konzentrationen, die nach der Einnahme von STOCRIN mit dem Essen beobachtet wurden, können zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Patienten mit schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) (siehe Abschnitt 5.2).
Gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin), da Konkurrenz um CYP3A4 durch Efavirenz zur Hemmung des Metabolismus führen kann und schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z.B. Arrhythmien, verlängerte Sedierung oder Atemdepression) hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.5).
Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten (siehe Abschnitt 4.5), aufgrund des Risikos einer Verringerung der Serumkonzentrationen und der klinischen Wirkung von Efavirenz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Efavirenz darf nicht als alleiniges Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet oder als einziges Arzneimittel bei Versagen eines Therapieschemas ergänzt werden. Es bilden sich schnell resistente Viren, wenn Efavirenz als Monotherapie gegeben wird. Bei der Wahl neuer antiretroviraler Arzneimittel, die in Kombination mit Efavirenz verwendet werden sollen, ist das Potenzial für eine Viruskreuzresistenz zu beachten (siehe Abschnitt 5.1).
Efavirenz soll nicht gleichzeitig mit einer fixen Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat angewendet werden, es sei denn, es ist zur Dosisanpassung notwendig (z.B. bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin).
Eine gleichzeitige Einnahme von Ginkgo-biloba-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Wenn der Arzt/die Ärztin gleichzeitig mit Efavirenz weitere Arzneimittel verschreibt, muss er/sie die entsprechende Fachinformation beachten.
Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.
Wenn ein antiretrovirales Arzneimittel in einem Kombinationsschema wegen Verdachts auf Unverträglichkeit abgesetzt wird, muss sorgfältig überlegt werden, ob nicht alle anderen antiretroviralen Arzneimittel gleichzeitig abgesetzt werden sollten. Nach Besserung der Unverträglichkeitssymptome sollten die antiretroviralen Arzneimittel sofort wieder zusammen angewendet werden. Eine intermittierende Monotherapie und die sequentielle Wiedereinführung antiretroviraler Arzneimittel sind nicht ratsam, weil hierdurch die Möglichkeit einer Selektion von resistenten Viren erhöht werden könnte.
Ausschlag
Ein leichter bis mittelschwerer Hautausschlag wurde in klinischen Studien mit Efavirenz berichtet, der unter Therapiefortsetzung im Allgemeinen wieder verschwand. Geeignete Antihistaminika und/oder Corticosteroide können die Verträglichkeit erhöhen sowie den Rückgang des Ausschlages beschleunigen. Ein schwerwiegender, mit Blasenbildung, feuchter Abschuppung (Desquamation) oder Ulzeration der Haut einhergehender Ausschlag wurde bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenz von Erythema multiforme oder des Stevens-Johnson-Syndroms lag bei ca. 0,1%. Die Therapie mit Efavirenz ist bei Auftreten eines schwerwiegenden Hautausschlages mit Blasenbildung, Abschuppung der Haut, unter Beteiligung der Schleimhaut oder Fieber abzusetzen. Wird die Therapie mit Efavirenz abgesetzt, ist zu überlegen, ob die anderen antiretroviralen Arzneimittel ebenfalls abgesetzt werden sollten, um die Entwicklung resistenter Viren zu verhindern (siehe Abschnitt 4.8).
Die Erfahrung mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.8). Efavirenz wird für Patienten, die während der Einnahme eines anderen NNRTI eine lebensgefährliche Hautreaktion (z. B. Stevens-Johnson- Syndrom) hatten, nicht empfohlen.
Psychiatrische Symptome
Über psychiatrische Nebenwirkungen ist bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu besitzen. Insbesondere waren schwere Depressionen häufiger bei den Patienten mit Depressionen in der Anamnese.
Nach Markteinführung hat es auch Berichte zu schwerer Depression, Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen und Psychose-ähnlichen Störungen gegeben.
Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Symptomen wie schwerer De-

pression, Psychose oder Suizidgedanken sofort Ihren Arzt/Ärztin kontaktieren sollten, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Symptome auf die Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und wenn ja, ob die Risiken der Fortsetzung der Therapie den Nutzen überwiegen (siehe Abschnitt 4.8).

ZNS-Symptome

Symptome einschließlich, aber nicht beschränkt auf Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, abnormales Träumen sind häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien täglich 600 mg Efavirenz erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Gewöhnlich treten ZNS-Symptome während der ersten ein oder zwei Tage der Therapie auf und verschwinden im Allgemeinen nach den ersten 2 - 4 Wochen. Patienten sollten darüber informiert werden, dass, wenn sie auftreten, diese gängigen Symptome sich wahrscheinlich mit fortgesetzter Therapie bessern und nicht auf das anschließende Auftreten der weniger häufigen psychiatrischen Symptome hinweisen.

Anfälle

Bei mit Efavirenz behandelten Patienten wurden Krampfanfälle beobachtet, im Allgemeinen bei bekannter medizinischer Anfallsanamnese. Bei Patienten, die gleichzeitig ein begleitendes antikonvulsives Arzneimittel, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital erhalten, das hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, kann eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich sein. In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie wurden die Plasma-Konzentrationen von Carbamazepin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Efavirenz gesenkt (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei Patienten mit Anfällen in der Anamnese geboten.

Leberreaktionen

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen traten bei Patienten auf, die keine vorbestehende Lebererkrankung und keine anderen erkennbaren Risikofaktoren aufwiesen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten ohne vorbestehende Leberfunktionsstörung und ohne andere Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

Nahrungseffekte

Die Einnahme von Efavirenz mit dem Essen kann die Efavirenz-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen. Es wird empfohlen, Efavirenz auf nüchternen Magen, vorzugsweise vor dem Zubettgehen, einzunehmen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV- Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumonie hervorgerufen durch Pneumocystis jiroveci (vormals bekannt als Pneumocystis-carinii). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Lipodystrophie und Störungen des Stoffwechsels

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV- Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und PI sowie der Lipoatrophie und NRTI hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und –schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Besondere Patientengruppen

Leberkrankungen

Efavirenz ist bei Patienten mit schwerer Leberschädigung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2) und wird bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung nicht empfohlen, da die Datenlage nicht ausreicht um festzustellen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da Efavirenz weitgehend über Cytochrom P450 metabolisiert wird und die klinische Erfahrung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung begrenzt ist,

ist bei der Anwendung von Efavirenz bei Patienten mit leichten Lebererkrankungen Vorsicht geboten. Die Patienten müssen engmaschig auf dosisabhängige Nebenwirkungen, besonders aber hinsichtlich ZNS-Symptomen überwacht werden. Zur Beurteilung der Lebererkrankung müssen in regelmäßigen Abständen Labortests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).
Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz wurde bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen der Leber. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung oder einem dauerhaften Anstieg der Serumtransaminasen auf mehr als das 5fache der Obergrenze des Normbereichs muss der Nutzen der Therapiefortsetzung mit Efavirenz gegenüber den möglichen Risiken einer signifikanten Lebertoxizität abgewogen werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die mit Lebertoxizität assoziiert werden, wird die Überwachung der Leberenzyme ebenfalls empfohlen. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie der Hepatitis B und C wird auch auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1% der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Dies weist darauf hin, dass die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Efavirenz gering ist (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Bei dieser Patientengruppe wird eine engmaschige Sicherheitsüberwachung empfohlen.

Ältere Patienten

Aufgrund der unzureichenden Anzahl älterer Patienten in klinischen Studien konnte nicht festgestellt werden, ob diese anders ansprechen als jüngere Patienten.

Kinder und Jugendliche

Efavirenz wurde bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 13 kg nicht untersucht. Daher darf Efavirenz bei Kindern unter 3 Jahren nicht verabreicht werden.
Bei 26 von 57 mit Efavirenz behandelten Kindern (46%) wurden während eines Zeitraums von 48 Wochen über Ausschläge berichtet, die bei drei Patienten schwerwiegend waren. Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht verwenden. Personen mit einer solchen Stoffwechselstörung können Efavirenz-Lösung zur oralen Anwendung, die Lactose-frei ist, einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Efavirenz ist ein *in vivo* Induktor von CYP3A4, CYP2B6 und UGT1A1. Verbindungen, die Substrate für diese Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz verminderte Plasmakonzentrationen aufweisen. In vitro ist Efavirenz auch ein Inhibitor von CYP3A4. Theoretisch könnte Efavirenz daher die Exposition von CYP3A4 Substraten zunächst erhöhen, so dass bei CYP3A4 Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 4.3).
Efavirenz kann ein CYP2C19- und ein CYP2C9-Induktor sein. Allerdings wurde *in vitro* auch eine Hemmung dieser Enzyme beobachtet, sodass die endgültige Auswirkung einer gleichzeitigen Einnahme von Substraten dieser Enzyme unklar ist (siehe Abschnitt 5.2).
Plasmakonzentration von Efavirenz senken. Die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Einnahme von Ginkgo-biloba-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz und Arzneimitteln (beispielsweise Ritonavir) oder Nahrungsmitteln (beispielsweise Grapefruitsaft), die die CYP3A4- oder CYP2B6-Aktivität hemmen, kann auch die Efavirenz-Exposition erhöhen. Verbindungen oder pflanzliche Zubereitungen (zum Beispiel Ginkgo-biloba-Extrakte und Johanniskraut), die diese Enzyme induzieren, können dieKinder und Jugendliche Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung

Efavirenz darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin) angewendet werden, da die Hemmung des Metabolismus dieser Arzneimittel zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
Johanniskraut (Hypericum perforatum): Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Johanniskraut oder einer pflanzlichen Zubereitung von Johanniskraut ist kontraindiziert. Die Plasmaspiegel von Efavirenz können durch die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut verringert werden, was auf einer Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme und/oder Transportproteine durch Johanniskraut beruht. Wenn der Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss Johanniskraut abgesetzt und die Virus-Spiegel sowie, wenn

möglich, die Efavirenz-Spiegel müssen bestimmt werden. Die Efavirenz-Spiegel können nach dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen, und die Efavirenzdosis muss möglicherweise angepasst werden. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann nach Absetzen der Behandlung über mindestens 2 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Wirkstoffen sowie anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt ("↑" bedeutet Anstieg, "↓" Abnahme, "↔" keine Veränderung). Die 90% oder 95% Konfidenzintervalle (KI) sind sofern vorhanden in Klammern angegeben. Die Studien wurden, wenn nicht anders angegeben, mit gesunden Probanden durchgeführt.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Efavirenz und anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Dosis)	***Effekte auf Arzneimittelspiegel, durchschnittliche %uale Änderung von AUC, C_{max}, C_{min} mit Konfidenzintervall sofern vorhanden[a] (Mechanismus)***	***Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz***
Anti-Infektiva		
Antiretrovirale Wirkstoffe		
Proteaseinhibitoren (PI)		
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/100 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)	Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔* (↓9 bis ↑10) C_{max}: ↑17%* (↑8 bis ↑27) C_{max}: ↓42%* (↓31 bis ↓51)	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit einem NNRTI notwendig ist, sollten in Kombination mit Efavirenz eine Dosiserhöhung, von Atazanavir und Ritonavir auf 400 mg bzw. 200 mg, und eine engmaschige klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg einmal täglich/200 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich, jeweils mit Nahrung eingenommen)	Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔*/** (↓10 bis ↑26) C_{max}: ↔*/** (↓5 bis ↑26) C_{min}: ↑12%*/** (↓16 bis ↑49) (CYP3A4-Induktion). * Im Vergleich mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der Atazanavir C_{min} kann einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atazanavir haben ** gestützt auf historische Daten	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg zweimal täglich*/ 100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich) * weniger als die empfohlene Dosis, bei empfohlener Dosis sind ähnliche Ergebnisse zu erwarten	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4 Induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4-Hemmung)	Efavirenz in Kombination mit Darunavir/ Ritonavir 800/ 100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen C_{min} von Darunavir führen. Wenn Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir eingesetzt wird, sollte Darunavir/Ritonavir in einer Dosis von 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Diese Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg zweimal täglich/ 100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich. Siehe auch Ritonavir weiter unten.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Nicht empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition der beiden PI

		signifikant reduziert wird.
Indinavir/Efavirenz (800 mg alle 8 Stunden/200 mg einmal täglich)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 bis ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Eine ähnliche Reduktion der Indinavir-Exposition wurde auch beobachtet, wenn Indinavir 100 mg alle 8 Stunden mit Efavirenz einmal täglich gegeben wurde. (CYP3A4 Induktion) Efavirenz: Keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Da die klinische Bedeutung von erniedrigten Indinavirkonzentrationen nicht bekannt ist, sollte das Ausmaß dieser beobachteten pharmakokinetischen Interaktion in Betracht gezogen werden, wenn ein Regime gewählt wird, das sowohl Indinavir als auch Efavirenz enthält.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg zweimal täglich/ 100 mg zweimal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 bis ↓ 32)[b] C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 bis ↓ 26)[b] C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 bis ↓ 59)[b] Efavirenz: Keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung. Das geometrische Mittel der C_{min} für Indinavir (0,33 mg/l) bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir und Efavirenz war höher als die in bisherigen Studien gemessene mittlere C_{min} (0,15 mg/l) für Indinavir als Monotherapie in einer Dosierung von 800 mg alle 8 Stunden. In HIV-1-infizierten Patienten (n = 6) war die Pharmakokinetik von Indinavir und von Efavirenz im Allgemeinen vergleichbar mit der nicht-infizierter Probanden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Indinavir oder Indinavir/Ritonavir ist keine Anpassung der Efavirenz-Dosis notwendig. Siehe Ritonavir weiter unten.
Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen/Efavirenz	Deutliche Reduktion der Lopinavir-Exposition.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz sollte eine Dosiserhöhung von Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen um 33% erwogen werden (4 Kapseln/ca. 6,5 ml zweimal täglich statt 3 Kapseln/5 ml zweimal täglich). Es ist Vorsicht geboten, da diese Dosisanpassung bei einigen Patienten möglicherweise nicht ausreicht. Bei Gabe mit Efavirenz 600 mg einmal täglich, sollte die Dosis Lopinavir/ Ritonavir Tabletten auf 500/125 mg zweimal täglich erhöht werden. Siehe auch Ritonavir weiter unten.
Lopinavir/Ritonavir Tabletten/ Efavirenz (400/100 mg zweimal täglich/ 600 mg einmal täglich) (500/125 mg zweimal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Lopinavir-Konzentration: ↓ 30-40% Lopinavir-Konzentrationen: ähnlich wie Lopinavir/ Ritonavir 400/ 100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz	
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg alle 8 Stunden/600 mg einmal täglich)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 bis ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 33) Die Kombination wurde im Allgemeinen gut vertragen.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Ritonavir: AUC morgens: ↑ 18% (↑ 6 bis ↑ 33)	Bei der Anwendung von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir, sollte die Möglichkeit einer Zunahme von

	AUC abends: ↔ C_{max} morgens: ↑ 24% (↑12 bis ↑38) C_{max} abends: ↔ C_{min} morgens: ↑ 42% (↑9 bis ↑86)[b] C_{min} abends: ↑ 24% (↑3 bis ↑50)[b] Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 bis ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 bis ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 bis ↑ 46)[b] (Hemmung des CYP-vermittelten Metabolismus) Wurde Efavirenz zusammen mit 500 oder 600 mg Ritonavir zweimal täglich gegeben, war diese Kombination nicht gut verträglich (es traten z.B. Schwindel, Übelkeit, Parästhesien und erhöhte Leberenzymwerte auf). Es stehen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Efavirenz mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg, einmal oder zweimal täglich) zur Verfügung.	Efavirenz-assoziierten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Diese können auf pharmakodynamischen Interaktionen beruhen.
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden. Siehe auch Ritonavir oben. Die Anwendung von Efavirenz in Kombination mit Saquinavir als einzigem PI wird nicht empfohlen.
CCR5-Antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg zweimal täglich/600 mg einmal täglich)	Maraviroc: AUC_{12}: ↓ 45% (↓ 38 bis ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 bis ↓ 62) Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht, ein Effekt wird nicht erwartet.	Siehe auch Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel, die Maviroc enthalten.
Integrasehemmer		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg Einmalgabe/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1-Induktion)	Eine Dosisanpassung von Raltegravir ist nicht erforderlich.
NRTIs und NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Spezifische Studien zur Wechselwirkung von Efavirenz mit NRTI wurden nur mit Lamivudin, Zidovudin und Tenofovirdisoproxilfumarat durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen werden nicht erwartet, da NRTIs über einen anderen Weg metabolisiert werden als Efavirenz, was eine Konkurrenz um dieselben metabolischen Enzyme und Eliminierungswege unwahrscheinlich macht.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.

NNRTIs/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Da der Einsatz von zwei NNRTIs bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit keinen Vorteil bietet, soll Efavirenz nicht gemeinsam mit einem anderen NNRTI gegeben werden.
Hepatitis C antivirale Wirkstoffe		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3x täglich/600 mg einmal täglich)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (CYP3A-Induktion - Auswirkung auf Boceprevir) *0 – 8 Stunden Keine Auswirkung (↔) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%.	Die Plasma-Talspiegel von Boceprevir waren bei Einnahme mit Efavirenz verringert. Die klinische Bedeutung dieser beobachteten Verringerung der Boceprevir-Talspiegel wurde nicht direkt bewertet.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg alle 8h/600 mg einmal täglich)	Telaprevir (im Vergleich zu 750 mg alle 8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 bis ↓ 27) Cmax: ↓ 14% (↓ 3 bis ↓ 24) Cmin: ↓ 25% (↓ 14 bis ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 bis ↓ 26) Cmax: ↓ 24% (↓ 15 bis ↓ 32) Cmin: ↓ 10% (↑ 1 bis ↓ 19)% (CYP3A-Induktion durch Efavirenz)	Wenn Efavirenz und Telaprevir zusammen angewendet werden, sollte Telaprevir in einer Dosis von 1,125 mg alle 8 Stunden eingenommen werden.
Simeprevir//Efavirenz (150 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 bis ↓ 74) Cmax: ↓ 51% (↓ 46 bis ↓56) Cmin: ↓ 91% (↓ 88 bis ↓ 92)% Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Keine Auswirkung (↔) entspricht einer Verringerung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤20% oder einer Erhöhung des zu erwartenden Mittelwerts von ≤25%.	Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir und Efavirenz führt zu signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von Simeprevir aufgrund von CYP3A Induktion durch Efavirenz, was zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir und Efavirenz wird nicht empfohlen.
Antibiotika		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg Einmalgabe/400 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg alle 12 Stunden/ 400 mg einmal täglich)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 bis ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 35) Clarithromycin-14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 bis ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 bis ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11%	Die klinische Relevanz dieser Plasmaspiegeländerungen von Clarithromycin ist nicht bekannt. Alternativen zu Clarithromycin (z.B. Azithromycin) können in Erwägung gezogen werden. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

	(↑ 3 bis ↑ 19) (CYP3A4 Induktion) Bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz und Clarithromycin entwickelten 46% der nicht-infizierten Probanden einen Ausschlag.	
Andere Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.
Antimikrobielle Mittel		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 bis ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 bis ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 bis ↑ 1) (CYP3A4 Induktion)	Bei gemeinsamer Anwendung mit Efavirenz sollte die tägliche Dosis Rifabutin um 50% erhöht werden. Eine Verdoppelung der Rifabutin-Dosis sollte in Betracht gezogen werden, wenn Rifabutin 2 – 3-mal pro Woche in Kombination mit Efavirenz gegeben wird. Die klinische Auswirkung dieser Dosisanpassung wurde nicht ausreichend untersucht. Die individuelle Verträglichkeit und das virologische Ansprechen sollten bei dieser Dosisanpassung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 bis ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 bis ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 bis ↓ 46) (CYP3A4- und CYP2B6-Induktion)	Bei Anwendung mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr, kann eine Erhöhung der täglichen Efavirenzdosis auf 800 mg zu einer ähnlichen Efavirenz-Exposition führen wie die Einnahme der Tagesdosis von 600 mg ohne Rifampicin. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassungen für Rifampicin ist nicht erforderlich.
Antimykotika		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg alle 12 Stunden/600 mg einmal täglich)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 bis ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 bis ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 bis ↓ 58) (Abnahme der Itraconazolkonzentration: CYP3A4 Induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 bis ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 bis ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 bis ↓ 60) Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Änderung.	Da für Itraconazol keine Dosisempfehlung gemacht werden kann, sollte eine andere antimykotische Behandlung in Betracht gezogen werden.
Posaconazol/Efavirenz (--/400 mg einmal täglich)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45%	Posaconazol und Efavirenz dürfen nur gemeinsam angewendet werden, wenn der Nutzen für den Patienten

	(UDP-G-Induktion)	die Risiken überwiegt.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg zweimal täglich/400 mg einmal täglich)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%	Wenn Efavirenz zusammen mit Voriconazol gegeben wird, muss gleichzeitig die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden und die Efavirenzdosis muss um 50% reduziert werden, d.h. auf 300 mg einmal täglich. Bei Abbruch der Behandlung mit Voriconazol sollte die ursprüngliche Efavirenzdosis wieder aufgenommen werden.
Voriconazol/Efavirenz (400 mg zweimal täglich/300 mg einmal täglich)	Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 bis ↑ 13)* C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 bis ↑ 53)* Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 bis ↑ 29)** C_{max}: ↔** * vergleichbar mit 200 mg zweimal täglich allein ** vergleichbar mit 600 mg einmal täglich allein (kompetitive Hemmung des oxidativen Metabolismus)	
Fluconazol/Efavirenz (200 mg einmal täglich/400 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Ketoconazol und andere Imidazolantimykotika	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine Dosisempfehlung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.
Antimalariamittel		
Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Efavirenz (250/100 mg Einzeldosis/ 600 mg einmal täglich)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 bis ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 bis ↓ 61) (Induktion der Glukuronidierung) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 bis ↓ 65) C_{max}: ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil mit Efavirenz sollte möglichst vermieden werden.
Antazida		
Aluminiumhydroxid-Magnesiumhydroxid-Simeticon-Antazid/Efavirenz (30 ml Einmalgabe/400 mg Einmalgabe) Famotidin/Efavirenz (40 mg Einmalgabe/400 mg Einmalgabe)	Weder Aluminium/Magnesiumhydroxid-Antazida noch Famotidin veränderten die Resorption von Efavirenz	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens ändern, die Resorption von Efavirenz beeinflusst.
Antipsychotische Mittel		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg Einmalgabe/600 mg einmal täglich)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 bis ↑ 14) C_{max}: ↑ 16% (↑ 2 bis ↑ 32) Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Antikoagulantien		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen und Wirkungen von Warfarin oder Acenocoumarol werden möglicherweise durch Efavirenz gesteigert oder verringert.	Eine Dosisanpassung von Warfarin oder Acenocoumarol kann erforderlich sein.

Antikonvulsiva		
Carbamazepin/Efavirenz (400 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 bis ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 bis ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 bis ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 bis ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 bis ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 bis ↓ 53) (Abnahme der Carbamazepinkonzentrationen: CYP3A4-Induktion; Abnahme der Efavirenzkonzentrationen: CYP3A4- und CYP2B6-Induktion) Steady-State AUC, C_{max} und C_{min} des aktiven Carbamazepin-Epoxid-Meta-boliten blieben unverändert. Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung höherer Dosen beider Arzneimittel.	Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden. Eine andere antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden. Die Carbamazepin-Plasmaspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.
Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva, die CYP450-Isoenzym-Substrate sind	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz besteht die Möglichkeit der Senkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und anderer Antikonvulsiva, die CYP450-Isoenzym-Substrate sind.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Antikonvulsivum, das CYP450-Isoenzym-Substrat ist, sollte eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel des Antikonvulsivums durchgeführt werden.
Valproinsäure/Efavirenz (250 mg zweimal täglich/ 600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz. Es sind begrenzte Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass keine klinisch, relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure besteht.	Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten müssen zur Kontrolle von Krampfanfällen überwacht werden.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Klinisch relevante Interaktionen sind nicht zu erwarten, da Vigabatrin und Gabapentin ausschließlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden und es daher unwahrscheinlich ist, dass sie um dieselben metabolischen Enzymsysteme und Eliminationswege konkurrieren wie Efavirenz.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Antidepressiva		
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme ("Reuptake")-Inhibitoren (SSRI)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 bis ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 bis ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 bis ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔	Eine Erhöhung der Sertralin-Dosis sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich

	C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 bis ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4-Induktion)	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Fluoxetin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Da Fluoxetin ein mit Paroxetin vergleichbares metabolisches Profil hat, d.h. einen stark inhibitorischen Effekt auf CYP2D6, sind für Fluoxetin gleichfalls keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Norepinephrin und Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren		
Bupropion/Efavirenz (150 mg Einzeldosis (verzögerte Freisetzung)/ 600 mg einmal täglich)	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 bis ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 bis ↑ 80) (CYP2B6 Induktion)	Erhöhungen der Bupropiondosis sollten entsprechend des klinischen Ansprechens vorgenommen werden, jedoch sollte die empfohlene Maximaldosis von Bupropion nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung für Efavirenz ist nicht erforderlich.
Antihistaminika		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg Einmalgabe/600 mg einmal täglich)	Cetirizin: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 18 bis ↓ 30) Diese Änderungen werden als nicht klinisch relevant betrachtet. Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Kardiovaskulär wirksame Substanzen		
Kalziumkanalblocker		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 bis ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 bis ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 bis ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 bis ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 bis ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 bis ↓ 75) N-mono-desmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 bis ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 bis ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 bis ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 bis ↑ 26) C_{min}: ↑ 13%	Dosisanpassungen von Diltiazem sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diltiazem). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

	(↑ 1 bis ↑ 26) (CYP3A4 Induktion) Die Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter von Efavirenz wird nicht als klinisch relevant betrachtet.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Wechselwirkung nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit einem Kalziumkanalblocker, der Substrat für CYP3A4 ist, besteht die Möglichkeit der Senkung der Plasmakonzentrationen des Kalziumkanalblockers.	Dosisanpassungen des Kalziumkanalblockers sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Kalziumkanalblockers).
Lipidsenkende Arzneimittel		
HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 bis ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 bis ↓ 26) 2-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 bis ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 bis ↓ 23) 4-Hydro-xyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 bis ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 bis ↓ 51) Gesamte aktive HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 34% (↓ 21 bis ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 bis ↓ 26)	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Atorvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Atorvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 bis ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 bis ↑ 12)	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Pravastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 bis ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 bis ↓ 79) Simvastatinsäure: AUC: ↓ 58% (↓ 39 bis ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 bis ↓ 58) Gesamte aktive HMG-Co-A-Reduktaseinhibitoren: AUC: ↓ 60% (↓ 52 bis ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 bis ↓ 78) (CYP3A4 Induktion) Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin beeinträch-	Die Cholesterinwerte sollten regelmäßig überwacht werden. Dosisanpassungen für Simvastatin können notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin). Für Efavirenz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

	tigte die Efavirenz AUC- oder C_{max}-Werte nicht.	
Rosuvastatin/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Rosuvastatin wird größtenteils unverändert über die Faeces ausgeschieden, weshalb eine Wechselwirkung mit Efavirenz nicht erwartet wird.	Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel erforderlich.
Hormonelle Kontrazeptiva		
Oral: Ethinylestradiol + Norgestimat/ Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 bis ↓ 25) Norelgestromin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 bis ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 bis ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 bis ↓ 85) Levonorgestrel (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 bis ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 bis ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 bis ↓ 90) (Metabolismusinduktion) Efavirenz: Keine klinisch relevante Wechselwirkung. Die klinische Signifikanz dieser Effekte ist nicht bekannt.	Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/ Efavirenz (150 mg i.m. Einzeldosis DMPA)	In einer dreimonatigen Wechselwirkungsstudie zeigten sich bei Patienten, die eine Efavirenzhaltige antiretrovirale Therapie erhielten, verglichen mit solchen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von MPA. Die Autoren einer anderen Studie kamen zu ähnlichen Resultaten, obwohl in dieser Studie die MPA-Plasmaspiegel eine höhere Variabilität aufwiesen. Entsprechend der Ovulationshemmung blieben in beiden Studien die Plasmaprogesteronspiegel für Patienten, die Efavirenz und DMPA erhielten, niedrig.	Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten muss zur Empfängnisverhütung eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Wechselwirkung nicht untersucht. Eine verminderte Exposition von Etonogestrel kann erwartet werden (CYP3A4 Induktion). Nach Markteinführung gab es gelegentlich Berichte über das Versagen von Kontrazeptiva, die Etonogestrel enthielten, bei mit Efavirenz behandelten Patienten.	Zur Empfängnisverhütung muss eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Immunsuppressiva		
Durch CYP3A4 metabolisierte	Wechselwirkung nicht untersucht.	Dosisanpassungen des Immunsupp-

Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)/ Efavirenz	Eine verminderte Exposition des Immunsuppressivum kann erwartet werden (CYP3A4-Induktion). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Immunsuppressiva die Efavirenz-Exposition nicht beeinflussen.	ressivums können erforderlich sein. Eine engmaschige Überwachung der Immunsuppressivakonzentration für zumindest 2 Wochen (bis eine stabile Konzentration erreicht ist) wird bei Beginn oder Ende einer Behandlung mit Efavirenz empfohlen.
Opioide		
Methadon/Efavirenz (stabil eingestellt, 35 bis 100 mg einmal täglich/600 mg einmal täglich)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 bis ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 bis ↓ 59) (CYP3A4 Induktion) In einer Studie mit HIV-infizierten Drogenabhängigen, die neben Efavirenz Methadon erhielten, zeigten sich erniedrigte Methadon-Plasmaspiegel und Anzeichen für einen Opiatentzug. Die Methadondosis wurde im Mittel um 22% erhöht, um die Entzugssymptome zu lindern.	Patienten sollten hinsichtlich ihrer Entzugserscheinungen überwacht und ihre Methadondosis sollte, falls notwendig, erhöht werden, um die Entzugserscheinungen zu lindern.
Buprenorphin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung.	Trotz der verringerten Exposition gegenüber Buprenorphin kam es bei keinem Patienten zu Entzugserscheinungen. Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin und Efavirenz ist eine Dosisanpassung möglicherweise nicht erforderlich.

[a] 90% Konfidenzintervalle, wenn nicht anders angegeben

[b] 95% Konfidenzintervalle

Andere Wechselwirkungen: Efavirenz bindet nicht an Cannabinoid-Rezeptoren. Bei nicht-infizierten und HIV-infizierten Personen, die Efavirenz einnahmen, wurde über falsch-positive Testergebnisse einiger Urintests zum Screening auf Cannabinoide berichtet. In solchen Fällen wird die Durchführung spezifischerer Testverfahren empfohlen wie z.B. Gaschromatographie / Massenspektrometrie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

In Kombination mit anderen empfängnisverhütenden Methoden (wie zum Beispiel oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva, siehe Abschnitt 4.5) sollte immer eine Barrieremethode angewendet werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Efavirenz wird empfohlen, noch 12 Wochen lang nach Ende der Therapie mit Efavirenz geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.

Schwangerschaft

Efavirenz darf nicht während einer Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, die klinische Verfassung der Patientin erfordert eine derartige Behandlung. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich einem Schwangerschaftstest unterziehen, bevor sie die Therapie mit Efavirenz beginnen (siehe Abschnitt 5.3).

Retrospektiv wurden sieben Fälle mit Befunden, die denen von Neuralrohrdefekten, einschließlich Meningomyelocele, entsprachen, berichtet. Dabei erhielten alle Mütter Efavirenz-haltige Therapien (davon ausgenommen Fixdosis-Kombinationen, welche Efavirenz enthalten) im ersten Trimenon. Zwei weitere Fälle (1 prospektiver und 1 retrospektiver) von mit Neuralrohrdefekten, einschließlich Meningomyelozele, entsprechenden Befunden, wurden nach Einnahme von Fixdosis-Kombinationen, welche Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir Disoproxil Fumarat enthalten, berichtet. Ein Kausalzusammenhang dieser Fälle mit der Anwendung von Efavirenz in Bezug auf die genannten Defekte wurde nicht nachgewiesen. Da Neuralrohrdefekte während den ersten 4 Wochen der fetalen Entwicklung auftreten (zu der Zeit in der sich das Neuralrohr schließen), betrifft dieses potenzielle Risiko Frauen, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Efavirenz exponiert sind.

Bis Juli 2013 wurden dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“ prospektive Berichte von 904 Schwangerschaften gemeldet, während derer eine Exposition mit Efavirenz-haltigen Therapien im ersten Trimenon stattfand und die zu 766 Lebendgeburten führten. Bei einem Kind wurde ein Neuralrohrdefekt festgestellt und die Häufigkeit und das Verteilungsmuster anderer Geburtsfehler waren ähnlich derer, die bei mit nicht-Efavirenz-haltigen Therapien exponierten Kindern und HIV-negativen Kontrollen auftraten. Die Häufigkeit eines Neuralrohrdefekt in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5-1 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten.

Missbildungen wurden bei Feten von mit Efavirenz behandelten Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es wurde gezeigt, dass Efavirenz beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Efavirenz Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Efavirenz unterbrochen werden. Zur Vermeidung einer HIV-Übertragung wird empfohlen, dass Frauen mit einer HIV-Infektion ihre Kinder auf keinen Fall stillen sollten.
Fertilität
Der Einfluss von Efavirenz auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde nur mit Wirkstoffdosen untersucht, die mit einer vergleichbaren oder geringeren systemischen Wirkstoffexposition beim Menschen mit der empfohlenen Efavirenzdosis erreicht werden. In diesen Studien wurde durch Efavirenz das Paarungsverhalten oder die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 100 mg/kg zweimal täglich). Samen oder Nachkommen von behandelten männlichen Ratten wurden nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 200 mg zweimal täglich). Die Reproduktionsleistung der Nachkommen von weiblichen Ratten, denen Efavirenz verabreicht worden war, wurde nicht geschädigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Efavirenz kann Schwindel, Konzentrationsstörungen und/ oder Schläfrigkeit hervorrufen. Wenn diese Symptome auftreten, sollte den Patienten von der Ausübung potenziell gefährlicher Tätigkeiten wie der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

4.8 Nebenwirkungen
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Efavirenz wurde an über 9.000 Patienten untersucht. In einer Untergruppe von 1.008 erwachsenen Patienten, die täglich 600 mg Efavirenz in Kombination mit PI und/oder NRTI im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erhielten, waren die am häufigsten berichteten, behandlungsbedingten Nebenwirkungen von mindestens mittlerem Schweregrad, die bei mindestens 5% der Patienten auftraten: Ausschlag (11,6%), Schwindel (8,5%), Übelkeit (8,0%), Kopfschmerzen (5,7%) und Müdigkeit (5,5%). Die ausgeprägtesten Nebenwirkungen mit Efavirenz sind Ausschläge und das Nervensystem betreffende Symptome (siehe Abschnitt 4.4). ZNS-Symptome beginnen gewöhnlich bald nach Therapiebeginn und bilden sich im Allgemeinen nach den ersten 2-4 Wochen zurück. Schwerwiegende Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, psychiatrische Nebenwirkungen einschließlich schwerer Depression, Tod durch Suizid und Psychose-ähnliche Störungen und Anfälle wurden bei Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, berichtet. Die Einnahme von Efavirenz mit dem Essen kann die Efavirenz-Exposition erhöhen und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).
Das Langzeit-Sicherheitsprofil von Therapieschemata, die Efavirenz enthielten, wurde in einer kontrollierten Studie (006) bewertet, in der Patienten Efavirenz +Zidovudin +Lamivudin (n = 412, mediane Dauer 180 Wochen), Efavirenz +Indinavir (n = 415, mediane Dauer 102 Wochen) oder Indinavir+Zidovudin +Lamivudin (n = 401, mediane Dauer 76 Wochen) erhielten. Es traten keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Langzeittherapie mit Efavirenz während dieser Studie auf.
Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen
In klinischen Studien mit Efavirenz in der empfohlenen Dosierung in Kombinationstherapie (n = 1.008) wurden nachstehende Nebenwirkungen von mittlerem oder höherem Schweregrad berichtet, die (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) zumindest möglicherweise mit der Studientherapie in Verbindung stehen. Außerdem werden in Kursivschrift Nebenwirkungen angegeben, die nach Markteinführung im Zusammenhang mit Efavirenz enthaltenden antiretroviralen Therapieregimen beobachtet wurden. Die aufgeführten Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000) oder sehr selten (<1/10.000)

Erkrankungen des Immunsystems	
gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig	Hypertriglyzeridämie*
gelegentlich	Hypercholesterinämie*
Psychiatrische Erkrankungen	
häufig	abnormale Träume, Angstgefühl, Depression, Schlaflosigkeit*
gelegentlich	Affektlabilität, Aggression, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzination, Manie, Paranoia, Psychose‡, Suizidversuch, Suizidgedanken*
selten	Wahnvorstellung‡‡, Neurose‡‡, vollendeter Suizid‡‡*
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig	zerebellare Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen‡, Konzentrationsstörung (3,6%), Schwindel (8,5%), Kopfschmerzen (5,7%), Somnolenz (2.0%)*
gelegentlich	Unruhe, Amnesie, Ataxie, Koordinationsstörungen, Konvulsionen, abnormales Denken*, Tremor†

Augenerkrankungen	
gelegentlich	verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
gelegentlich	Tinnitus‡, Schwindel
Gefäßerkrankungen	
gelegentlich	Flush‡
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig	Schmerzen im Abdomen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
gelegentlich	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
häufig	erhöhte Aspartataminotransferase (AST)*, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)*, erhöhte Gammaglutamyltransferase (GGT)*
gelegentlich	akute Hepatitis
selten	Leberversagen‡‡*
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes	
sehr häufig	Hautausschlag (11,6%)*
häufig	Pruritus
gelegentlich	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom*
selten	photoallergische Dermatitis‡
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
gelegentlich	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Erschöpfung

*, †, ‡‡ Siehe Abschnitt *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen* für weitere Einzelheiten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Informationen zur Beobachtung nach Markteinführung

† Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert; die Häufigkeiten wurden jedoch anhand von Daten aus 16 klinischen Studien ermittelt (n = 3. 969).

‡‡ Diese Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung identifiziert, jedoch bei den mit Efavirenz behandelten Patienten in 16 klinischen Studien nicht als arzneimittelbezogene Vorfälle berichtet. Die Häufigkeitskategorie "selten" wurde gemäß der Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (rev. 2. Sept. 2009) definiert, auf Basis der Annahme einer oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls von 0 Vorfällen bezogen auf die Anzahl der in diesen klinischen Studien mit Efavirenz behandelten Patienten (n = 3.969).

Ausschlag

In klinischen Studien traten bei 26% der mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten Hautausschläge auf, verglichen mit 17% der Patienten, die in den Kontrollgruppen behandelt wurden. Die Hautausschläge wurden bei 18% der mit Efavirenz behandelten Patienten für behandlungsbedingt gehalten. Schwerwiegende Ausschläge traten bei weniger als 1% der mit Efavirenz behandelten Patienten auf, und 1,7% brachen die Therapie aufgrund des Ausschlages ab. Die Inzidenz für Erythema multiforme oder das Stevens-Johnson-Syndrom lag bei ca. 0,1%.

Bei den Hautausschlägen handelt es sich in der Regel um leichte bis mittelschwere makulopapulöse Exantheme, die innerhalb der ersten beiden Wochen der Therapie mit Efavirenz auftreten. Bei den meisten Patienten bessern sich diese Ausschläge bei fortgesetzter Therapie mit Efavirenz innerhalb eines Monats. Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit Efavirenz aufgrund eines Hautausschlages unterbrochen wurde, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Efavirenz erneut begonnen wird, ist die Anwendung geeigneter Antihistaminika und/oder Corticosteroide zu empfehlen.

Die Erfahrungen mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, sind begrenzt. Die Häufigkeiten eines rezidivierenden Hautausschlags nach einer Umstellung von Nevirapin auf Efavirenz, hauptsächlich basierend auf retrospektiven Kohortendaten aus der Fachliteratur, liegen im Bereich von 13 bis 18% und sind vergleichbar mit der Häufigkeit, die bei mit Efavirenz behandelten Patienten in klinischen Studien auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Symptome

Schwere, psychiatrische Nebenwirkungen sind bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. In kontrollierten Studien war die Häufigkeit von spezifisch schweren psychiatrischen Ereignissen im Einzelnen wie folgt:

	Efavirenz-Schema (n=1.008)	***Kontroll-Schema (n=635)***
-schwere Depression	1,6%	0,6%
-Suizidgedanken	0,6%	0,3%

-nicht tödliche Suizidversuche	0,4%	0%
-aggressives Verhalten	0,4%	0,3%
-paranoide Reaktionen	0,4%	0,3%
-manische Reaktionen	0,1%	0%

Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für diese schweren, psychiatrischen Nebenwirkungen zu haben, mit Häufigkeiten von 0,3% für manische Reaktionen bis zu Häufigkeiten von 2,0% jeweils für schwere Depressionen bzw. Suizidgedanken. Es hat auch Post-Marketing Berichte zu Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen und Psychose-ähnliche Störungen gegeben.

ZNS-Symptome

In kontrollierten klinischen Studien waren häufig auftretende Nebenwirkungen unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen. ZNS-Symptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität traten bei 19% (schwerwiegend 2%) der Patienten im Vergleich zu 9% (schwerwiegend 1%) der Patienten der Kontrollgruppe auf. In klinischen Studien brachen 2% der mit Efavirenz behandelten Patienten die Therapie aufgrund solcher Symptome ab.

ZNS-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb des ersten Tages bzw. der ersten beiden Tage der Therapie auf und bilden sich im Allgemeinen innerhalb der ersten 2 – 4 Wochen zurück.

In einer Studie mit nicht infizierten Probanden wies ein repräsentatives ZNS-Symptom eine mittlere Zeit bis zum Eintreten von 1 Stunde nach der Einnahme und eine mittlere Dauer von 3 Stunden auf.

ZNS-Symptome können häufiger auftreten, wenn Efavirenz zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Dies könnte auf erhöhte Efavirenz-Plasmaspiegel zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme vor dem Schlafengehen scheint die Toleranz gegenüber diesen Symptomen zu verbessern und kann während der ersten Wochen der Therapie sowie bei Patienten empfohlen werden, die weiterhin unter diesen Symptomen leiden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosissenkung oder die auf mehrere Dosen verteilte Einzelgabe hat sich nicht als vorteilhaft erwiesen.

Analysen der Langzeitbeobachtungsdaten zeigten, dass bei einer Therapie über 24 Wochen hinaus die Inzidenzen von erstmalig auftretenden Symptomen im Bereich des Nervensystems bei mit Efavirenz behandelten Patienten generell denen in der Kontrollgruppe ähnlich waren.

Leberversagen

Einige der Berichte nach Markteinführung über Leberversagen, einschließlich Fälle von Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder anderen erkennbaren Risikofaktoren, waren durch einen fulminanten Verlauf gekennzeichnet und führten in einigen Fällen bis zur Transplantation oder zum Tod.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Lipodystrophie und Störungen des Stoffwechsels

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4.).

Laborwertabweichungen

Leberenzyme:

Anstiege von AST und ALT auf mehr als das 5fache der Obergrenze des Normbereiches (ULN) wurden bei 3% von 1.008 mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten (5-8% nach Langzeittherapie in Studie 006) beobachtet. Ähnliche Erhöhungen waren bei mit Kontrollschemata behandelten Patienten zu beobachten (5% nach Langzeittherapie). GGT-Anstiege auf mehr als das 5-fache des ULN wurden bei 4% aller mit 600 mg Efavirenz behandelten Patienten und bei 1,5–2% der mit Kontrollschemata behandelten Patienten (7% der mit Efavirenz behandelten

Patienten und 3% der Patienten der Kontrollgruppe nach Langzeittherapie) beobachtet. Vereinzelte GGT-Anstiege bei Patienten unter Efavirenz können auf eine Enzyminduktion hinweisen. In der Langzeitstudie (006) wurde in jedem Behandlungsarm 1% der Patienten vorzeitig aufgrund von Funktionsstörungen der Leber und der Galle aus der Studie genommen.

Amylase:

Bei klinischen Studien wurde in einer Untergruppe mit 1.008 Patienten ein asymptomatischer Anstieg der

Amylasespiegel im Serum festgestellt. Dieser Wert war mehr als 1,5-fach höher als der obere Grenzwert des Normbereichs für Amylase bei 10% der mit Efavirenz behandelten Patienten und bei 6 % der Patienten, die mit Kontrollschemata behandelt wurden. Die klinische Signifikanz des asymptomatischen Anstieges des Amylasespiegels im Serum ist unbekannt.

Lipide

Erhöhungen des Gesamtcholesterins von 10 – 20% wurden bei einigen nicht infizierten Probanden unter Efavirenz beobachtet. In klinischen Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata mit Efavirenz bei nicht vorbehandelten Patienten erhöhten sich Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride (21 bis 31%, bzw. 23 – 34% und 23 – 49%) im Verlauf der 48-wöchigen Behandlungsdauer. Der Anteil an Patienten mit einem Verhältnis von Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin größer als 5 blieb unverändert. Das Ausmaß der Änderungen der Lipidspiegel könnte durch Faktoren wie Behandlungsdauer und andere Komponenten des antiretroviralen Regimes beeinflusst werden.

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern waren generell mit denen Erwachsener vergleichbar. Ausschlag wurde bei Kindern häufiger (in einer klinischen Studie mit 57 Kindern, die Efavirenz über einen Zeitraum von 48 Wochen erhielten, wurde Ausschlag bei 46% berichtet) und oft als schwerwiegender berichtet als bei Erwachsenen (schwerer Ausschlag wurde bei 5,3% der Kinder berichtet). Eine Prophylaxe mit geeigneten Antihistaminika vor Beginn der Therapie mit Efavirenz kann bei Kindern in Betracht gezogen werden.

Obwohl ZNS-Symptome bei Kleinkindern schlecht zu beurteilen sind, scheinen sie bei Kindern weniger häufig zu sein und waren generell von milder Intensität. In einer Studie mit 57 Kindern traten bei 3,5% der Patienten ZNS-Symptome von mittlerem Schweregrad auf, vorwiegend Schwindel. Kein Kind zeigte schwerwiegende Symptome oder musste die Therapie aufgrund von ZNS-Symptomen abbrechen.

Andere spezielle Patientengruppen

Leberenzyme bei mit Hepatitis B oder C koinfizierten Patienten

Im Datensatz der Langzeitstudie 006 waren beim Screening 137 der mit einem Efavirenz-haltigen Therapieregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 68 Wochen) und 84 der mit einem Kontrollregime behandelten Patienten (mediane Therapiedauer 56 Wochen) seropositive für Hepatitis B (positiv für Oberflächenantigen) und/oder C (positiv für Hepatitis C-Antikörper). Unter diesen koinfizierten Patienten entwickelten 13% der Patienten mit dem Efavirenz-Therapiearm einen Anstieg der AST um mehr als das 5-fache des oberen Normwerts sowie 7% der Kontrollgruppe. Einen Anstieg der ALT um mehr als das 5-fache des oberen Normwerts entwickelten 20% der Patienten im Efavirenz-Therapiearm sowie 7% in der Kontrollgruppe. Von den koinfizierten Patienten brachen 3%, die mit Efavirenz behandelt wurden und 2% in der Kontrollgruppe aufgrund von Leberfunktionsstörungen die Studie ab (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einige Patienten, die versehentlich zweimal täglich 600 mg einnahmen, haben über verstärkte neurologische Symptome berichtet. Bei einem Patienten wurden unwillkürliche Muskelkontraktionen beobachtet.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Efavirenz sollte allgemeine, unterstützende Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten/der Patientin beinhalten. Aktivkohle kann zur Entfernung des nicht absorbierten Efavirenz angewendet werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efavirenz. Da Efavirenz stark proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass durch Dialyse signifikante Mengen aus dem Blut entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung: Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase.

ATC-Code: J05AG03

Wirkmechanismus

Efavirenz ist ein NNRTI des HIV-1. Efavirenz ist ein nicht kompetitiver Hemmer der Reversen Transkriptase (RT) des HIV-1 und hemmt nicht signifikant die HIV-2-RT oder zelluläre
DNA-Polymerasen (α, β, γ oder δ).

Antivirale Wirksamkeit

Die für eine 90- bis 95%ige Hemmung des Wildtyps oder Zidovudin-resistenter Labor- und klinischer Isolate in vitro erforderliche Konzentration von Efavirenz lag bei lymphoblastoiden Zelllinien, peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) und Makrophagen-/ Monozytenkulturen im Bereich von 0,46 bis 6,8 nM.

Resistenz

Die Wirksamkeit von Efavirenz in der Zellkultur gegen Virusvarianten mit Aminosäuresubstitutionen an Positionen 48, 108, 179, 181 oder 236 in der RT oder Varianten mit Aminosäuresubstitutionen in der Protease

war der bei Virusstämmen des Wildtyps beobachteten ähnlich. Die Einzelsubstitutionen, die zur höchsten Resistenz gegen Efavirenz in der Zellkultur führten, entsprechen einer Leucin-in-Isoleucin-Umwandlung an Position 100 (L100I, eine 17- bis 22-fache Resistenz) und einer Lysin-in-Asparagin-Umwandlung an Position 103 (K103N, eine 18- bis 33-fache Resistenz). Bei zusätzlichen anderen Aminosäuresubstitutionen in der RT wurde ein über 100-facher Empfindlichkeitsverlust gegen K103N-exprimierende HIV-Varianten beobachtet.
Während klinischer Studien mit Efavirenz in Kombination mit Indinavir oder Zidovudin + Lamivudin erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Viruslast-Rebound. Diese Mutation wurde in 90% der mit Efavirenz behandelten Patienten mit virologischem Versagen beobachtet. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Das mit Resistenz gegen Efavirenz in Zusammenhang stehende Aminosäuresubstitutionsmuster der RT trat unabhängig von den anderen in Kombination mit Efavirenz angewendeten antiviralen Arzneimitteln auf.

Kreuzresistenz

Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt. Zwei von drei untersuchten Delavirdin-resistenten klinischen Isolaten wiesen eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz auf und enthielten die K103N-Substitution. Ein drittes Isolat, das eine Substitution an Position 236 von der RT trug, war nicht kreuzresistent gegen Efavirenz.
Aus PBMC gewonnene Virusisolate von an klinischen Studien mit Efavirenz teilnehmenden Patienten, die Anzeichen eines Behandlungsversagens (Viruslast-Rebound) zeigten, wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber NNRTI untersucht. 13 Isolate, die zuvor als resistent gegen Efavirenz charakterisiert wurden, waren ebenfalls gegen Nevirapin und Delavirdin resistent. Es wurde festgestellt, dass fünf dieser NNRTI-resistenten Isolate K103N oder eine Valin-zu-Isoleucin-Substitution an Position 108 (V108I) in der RT aufwiesen. Drei nach dem Behandlungsversagen mit Efavirenz getestete Isolate blieben in der Zellkultur gegen Efavirenz empfindlich und waren auch gegenüber Nevirapin und Delavirdin empfindlich.
Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und PI ist aufgrund der verschiedenen beteiligten Zielenzyme gering. Das Potenzial für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und NRTI ist aufgrund der verschiedenen Bindungsorte am Zielenzym und des Wirkmechanismus gering.

Klinische Wirksamkeit

Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt mit CD4-Zellzahlen von <50 Zellen/mm^3 oder mit PI oder NNRTI vorbehandelten Patienten, nicht in kontrollierten Studien untersucht. Die anhand kontrollierter Studien gewonnenen klinischen Erfahrungen mit Kombinationen, einschließlich Didanosin oder Zalcitabin, sind begrenzt.
In zwei kontrollierten Studien (006 und ACTG 364) von ca. einjähriger Dauer mit Efavirenz in Kombination mit NRTI und/oder PI wurden die Verringerung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze des Assays und erhöhte CD4-Lymphozytenzahlen an antiretroviral unbehandelten und NRTI-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten aufgezeigt. Die Studie 020 ergab bei den NRTI-vorbehandelten Patienten eine vergleichbare Wirkung über 24 Wochen. In diesen Studien betrug die Dosis von Efavirenz einmal täglich 600 mg; die Dosis von Indinavir, wenn es mit Efavirenz angewendet wurde, war alle 8 Stunden 1.000 mg und wenn es ohne Efavirenz eingesetzt wurde, alle 8 Stunden 800 mg. Die Dosis von Nelfinavir lag bei dreimal täglich 750 mg. Die Standarddosen der NRTI wurden in jeder dieser Studien alle 12 Stunden gegeben.
Studie 006, eine randomisierte, unverblindete Studie, verglich Efavirenz + Zidovudin + Lamivudin oder Efavirenz + Indinavir mit Indinavir + Zidovudin + Lamivudin bei 1.266 Patienten mit dem Einschlusskriterium, dass sie zu Studienbeginn nicht mit Efavirenz, Lamivudin, NNRTI oder PI vorbehandelt waren. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 341 Zellen/mm^3, und im Durchschnitt betrug der HIV-RNA Ausgangswert 60.250 Kopien/ml. Die Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006, bezogen auf eine Subgruppe von 614 Patienten, die für mindestens 48 Wochen an der Studie teilnahmen, sind Tabelle 3 zu entnehmen.
In der Analyse der Ansprechraten (die Analyse der Patienten, die die Studien nicht abgeschlossen haben (Non-completers), entspricht der Therapieversager-Analyse [NC = F]) wurde bei Patienten, die aus irgendwelchen Gründen die Studie vorzeitig abbrachen oder bei denen eine HIV-RNA-Messung fehlte, der entweder eine Messung vorausging oder eine Messung folgte, die über der quantifizierten Analysengrenze lag, an den fehlenden Zeitpunkten angenommen, dass sie eine HIV-RNA von über 50 oder über 400 Kopien/ml aufweisen.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse für Studie 006

		Ansprechraten (NC = F[a]) Plasma-HIV-RNA		Mittlere Änderung im Vergleich zu den Baseline-CD4-Zellzahlen Zellen/mm^3 (S.E.M.[c])
		<400 Kopien/ ml (95%-K.I.[b])	<50 Kopien/ ml (95%-K.I.[b])	
Behandlungs-Schemata[d]	n	48 Wochen	48 Wochen	48 Wochen
EFV +	202	67%	62%	187

ZDV + 3TC		(60%, 73%)	(55%, 69%)	(11,8)
EFV +IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

[a] NC = F, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (Non-completer) = Therapieversager;
[b] K.I., Konfidenzintervall;
[c] S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes;
[d] EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir;

Die Langzeitergebnisse über 168 Wochen der Studie 006 (160 Patienten vollendeten die Studie unter EFV+IDV-Therapie, 196 Patienten unter EFV+ZDV+3TC-Therapie, und 127 Patienten unter IDV+ZDV +3TC-Therapie) lassen auf das Anhalten der Wirksamkeit bezogen auf die Prozentsätze der Patienten mit <400 Kopien/ml HIV-RNA sowie <50 Kopien/ml HIV-RNA und bezogen auf die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl im Vergleich zum Ausgangswert schließen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den Studien ACTG 364 und 020 sind in Tabelle 4 dargestellt. In der Studie ACTG 364 wurden 196 Patienten aufgenommen, die mit NRTI, aber nicht mit PI oder NNRTI vorbehandelt waren. In der Studie 020 wurden 327 Patienten aufgenommen, die mit NRTI, aber nicht mit PI oder NNRTI vorbehandelt waren. Die Ärzte durften die NRTI-Schemata ihrer Patienten nach Aufnahme in die Studie umstellen. Die Ansprechraten waren am höchsten bei den Patienten, bei denen die NRTI umgestellt wurden.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für Studien ACTG 364 und 020

		Ansprechraten (NC = F[a]) Plasma HIV-RNA				Mittlere Änderung im Vergleich zu den Baseline-CD4-Zellzahlen	
Studiennummer/ Behandlungs-schemata[b]	n	%	(95% K.I.c)	%	(95% K.I.)	Zellen/mm^3	(S.E.M.d)
Studie ACTG 364 48 Wochen		<500 Kopien/ml		<50 Kopien/ml			
EFV+NFV+NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV+NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV+NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 Wochen		<400 Kopien/ml		<50 Kopien/ml			
EFV+IDV+NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV+NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

[a] NC = F, Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben (Non-completer) = Therapieversager;
[b] EFV, Efavirenz; ZDV, Zidovudin; 3TC, Lamivudin; IDV, Indinavir; NRTI, nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor; NFV, Nelfinavir;
[c] K.I., Konfidenzintervall für den Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprechen;
[d] S.E.M., Standardfehler des Mittelwertes;
--- nicht durchgeführt

Kinder und Jugendliche: ACTG 382 ist eine zurzeit laufende unkontrollierte Studie, die an 57 mit NRTI vorbehandelten pädiatrischen Patienten (3 – 16 Jahre) zur Bestimmung der Pharmakokinetik, antiviralen Wirksamkeit und Sicherheit von Efavirenz in Kombination mit Nelfinavir (20 – 30 mg/kg dreimal täglich) und einem oder mehreren NRTI durchgeführt wird. Die Anfangsdosis von Efavirenz entsprach einer Dosis von 600 mg (ist der mittels Körpergewicht errechneten Körpergröße angepasst). Die Ansprechrate basierend auf NC = F-Analyse des Prozentsatzes von Patienten mit Plasma HIV-RNA <400 Kopien/ml nach 48 Wochen betrug 60% (95% K. I. 47, 72), und 53% (K. I. 40, 66) basierend auf dem Prozentsatz von Patienten mit Plasma HIV-RNA <50 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl erhöhte sich auf 63 ± 34,5 Zellen/mm^3 vom Ausgangswert. Die Dauer des Ansprechens war ähnlich der, die bei erwachsenen Patienten gesehen wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Bei nicht-infizierten Probanden wurden 5 Stunden nach Anwendung oraler Einzeldosen von 100 mg bis 1.600 mg Plasma-Spitzenkonzentrationen von Efavirenz von 1,6 – 9,1 µM erreicht. Dosisabhängige Anstiege von C_{max} und AUC wurden für Dosen bis zu 1.600 mg beobachtet; die Anstiege waren nicht proportional, was auf eine verminderte Resorption bei höheren Dosen hinweist. Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentrationen (3 – 5 Stunden) veränderte sich nach mehrfacher Dosierung nicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden innerhalb von 6 – 7 Tagen erreicht.

Bei HIV-infizierten Patienten waren die mittleren C_{max}-, C_{min}- und AUC-Werte mit Tagesdosen von 200 mg, 400 mg und 600 mg im Steady-State linear. Bei 35 Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz erhielten,

lag der Wert von C_{max} im Steady-State bei 12,9 ± 3,7 µM (29%) [Mittelwert ± SD (% C.V.)], der Mittelwert von C_{min} im Steady-State bei 5,6 ± 3,2 µM (57%) und der AUC-Wert bei 184 ± 73 µMh (40%).

Nahrungseffekte

Im Vergleich zu Fastenbedingungen, stiegen die AUC und C_{max}-Werte einer Einzeldosis von 600 mg Efavirenz Filmtabletten bei nicht-infizierten Probanden um 28% (90% KI: 22-33%) bzw. 79% (90% KI: 58-102%) an, wenn sie mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Verteilung

Efavirenz wird stark an menschliche Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden (ca. 99,5 bis 99,75%). Bei HIV-1-infizierten Patienten (n = 9), die mindestens einen Monat lang einmal täglich 200 bis 600 mg Efavirenz erhielten, lagen die Liquorkonzentrationen im Bereich von 0,26 bis 1,19% (Mittelwert 0,69%) der entsprechenden Plasmakonzentration. Dieser Anteil ist circa um das 3-fache höher als die nicht an Protein gebundene (freie) Efavirenz-Fraktion in Plasma.

Biotransformation

Studien an Menschen und in vitro mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Efavirenz hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-System zu hydroxylierten Metaboliten mit anschließender Glucuronidierung dieser hydroxylierten Metaboliten metabolisiert wird. Diese Metaboliten sind im Wesentlichen gegen HIV-1 inaktiv. Die in vitro Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2B6 die wichtigsten für den Abbau von Efavirenz verantwortlichen Isoenzyme sind und dass Efavirenz die P450-Isozyme 2C9, 2C19 und 3A4 hemmt. In in vitro Studien hemmte Efavirenz CYP2E1 nicht. CYP2D6 und CYP1A2 hemmte es nur bei Konzentrationen, die weit über den in klinischer Anwendung erreichten Konzentrationen lagen.

Der Efavirenz-Plasmaspiegel kann bei Patienten mit der homozygot vererbten genetischen Variante G516T des CYP 2B6 Isoenzyms erhöht sein. Die klinischen Auswirkungen dieses Zusammenhangs sind nicht bekannt. Die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen, die mit Efavirenz in Zusammenhang gebracht werden, häufiger auftreten oder schwerwiegender verlaufen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Efavirenz durch die Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 seinen eigenen Metabolismus induziert, was für einige Patienten klinisch relevant sein könnte. Bei nicht infizierten Probanden führten Mehrfachdosen von 200 – 400 mg/Tag über 10 Tage zu einer geringeren Akkumulation als erwartet (um 22 – 42% niedriger) und einer kürzeren terminalen Halbwertszeit verglichen mit der Halbwertszeit nach Gabe der Einzeldosis (siehe unten). Efavirenz induziert auch UGT1A1. Die Exposition von Raltegravir (ein UGT1A1-Substrat) wird durch die Anwesenheit von Efavirenz reduziert (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2). Obwohl in vitro Daten zeigen, dass Efavirenz die Enzyme CYP2C9 und CYP2C19 hemmt, wurden in vivo widersprüchliche Berichte von erhöhter und erniedrigter Substratkonzentration bei gleichzeitiger Einnahme von Efavirenz bekannt. Die endgültige Auswirkung, der Nettoeffekt, einer gleichzeitigen Einnahme ist unklar.

Elimination

Efavirenz besitzt eine relativ lange terminale Halbwertszeit von mindestens 52 Stunden nach Einzeldosen und 40 – 55 Stunden nach Mehrfachdosen. Ungefähr 14 – 34% der radioaktiv markierten Efavirenz-Dosis wurden im Harn wiedergefunden, und weniger als 1% der Dosis wurde im Harn als unverändertes Efavirenz ausgeschieden.

Leberfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie war bei dem einzigen Patienten, der an einer schweren Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation C) litt, die Halbwertszeit verdoppelt und wies auf ein viel größeres Anreicherungspotenzial hin. Eine Mehrfachdosisstudie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Patienten mit leichter Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation A) im Vergleich zur Kontrolle. Die Daten waren nicht ausreichend um festzustellen, ob eine mittelschwere oder schwere Leberschädigung (Child-Pugh-Klassifikation B oder C) die Pharmakokinetik von Efavirenz beeinträchtigt.

Geschlecht, Rasse und ältere Patienten

Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass Frauen sowie Patienten, die aus der asiatischen Region und von den pazifischen Inseln stammen, gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen dennoch keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden. Bei älteren Patienten wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

Kinder und Jugendliche: Bei 49 Kindern, die Efavirenz in einer Dosis erhielten, die 600 mg entspricht (die Dosis wurde der errechneten Körpergröße bezogen auf das Körpergewicht entsprechend angepasst), betrug C_{max} im Steady-State 14,1 µM, C_{min} im Steady-State 5,6 µM und AUC 216 µM·h. Die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Kindern war ähnlich der von Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Efavirenz war in den konventionellen Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen.

Efavirenz induzierte bei Ratten fetale Resorptionen. Bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Zynomolgus-Affen, die Dosen erhielten, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, wurden Fehlbildungen beobachtet. Anenzephalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet. Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet.

Bei Zynomolgus-Affen, die für ein Jahr oder länger Efavirenz in einer Dosis erhielten, die zu mittleren AUC-

Werten führten, die etwa um das 2-fache über denen lagen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis auftraten, wurde eine Gallengangshyperplasie beobachtet. Die Gallengangshyperplasie entwickelte sich nach Beendigung der Behandlung zurück. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die Efavirenz für mindestens oder länger als 1 Jahr in einer Dosierung erhielten, die zu 4- bis 13-fach höheren Plasma-AUC-Werten führten, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Kanzerogenitätsstudien zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, aber nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potenzielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt.
Kanzerogenitätsstudien an männlichen Mäusen und männlichen und weiblichen Ratten waren negativ. Während das kanzerogene Potenzial beim Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass der klinische Nutzen von Efavirenz das potenzielle Kanzerogenitätsrisiko beim Menschen aufwiegt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Hydroxypropylcellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Filmüberzug:
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisenoxidhydrat (E172)
Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Für Flaschen: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit kindergesicherter Verschlusskappe aus Kunststoff. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche mit 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/99/111/008

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Mai 1999 / 28. Mai 2014

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.