BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Approved v1.0

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
Varje hård kapsel innehåller 50 mg efavirenz.

Hjälpämne med känd effekt
Varje hård kapsel innehåller 28,5 mg laktos (som monohydrat).

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
Varje hård kapsel innehåller 100 mg efavirenz.

Hjälpämne med känd effekt
Varje hård kapsel innehåller 57,0 mg laktos (som monohydrat).

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
Varje hård kapsel innehåller 200 mg efavirenz.

Hjälpämne med känd effekt
Varje hård kapsel innehåller 114 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapslar, hårda

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
Mörkgula och vita, med tryck "SUSTIVA" på den mörkgula toppen och "50 mg" på den vita underdelen.

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
Vita, med tryck "SUSTIVA" på underdelen och "100 mg" på toppen.

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
Mörkgula, med tryck "SUSTIVA" på underdelen och "200 mg" på toppen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SUSTIVA är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (hiv-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg.

SUSTIVA är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad hiv-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm^3 eller efter terapisvikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av

Approved v1.0

proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapisvikt med behandlingsregimer innehållande SUSTIVA.

För en sammanfattning av klinisk och farmakodynamisk information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras av läkare som har erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

Efavirenzmåste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

För att förbättra toleransen av centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).

Vuxna

Rekommenderad doser av efavirenz i kombination med en nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 600 mg peroralt en gång dagligen.

Dosanpassning

Om efavirenz ges tillsammans med vorikonazol, måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg var 12:e timme och dosen för efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz (se avsnitt 4.5).

Om efavirenz ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, bör en dosökning för efavirenz till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

Barn och ungdomar (3 månader till 17 år)

Rekommenderad dos av efavirenz i kombination med en PI och/eller NRTI till patienter mellan 3 månaders och 17 års ålder beskrivs i tabell 1. Efavirenz hela hårda kapslar får endast ges till barn som på ett tillförlitligt sätt kan svälja hårda kapslar.

Tabell 1: Pediatrisk dos för administrering en gång dagligen*

Kroppsvikt **kg**	**Efavirenz** **Dos (mg)**	**Antal kapslar eller tabletter och styrka som ska administreras**
3,5 - < 5	100	en 100 mg kapsel
5 - < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5- < 15	200	en 200 mg kapsel
15 - < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 - < 25	300	tre 100 mg kapslar
25 - < 32,5	350	tre 100 mg kapslar + en 50 mg kapsel
32,5 - < 40	400	två 200 mg kapslar
≥ 40	600	en 600 mg tablett ELLER tre 200 mg kapslar

Approved v1.0

*För uppgifter om biotillgänglighet för kapselinnehållet blandat med mat som vehikel, se avsnitt 5.2.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1% av en efavirenzdos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lindrig leversjukdom kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av efavirenz. Patienter ska övervakas noggrant med avseende på dosberoende biverkningar, speciellt avseende centralnervösa symtom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av hos barn under 3 månaders ålder eller som väger mindre än 3,5 kg har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga uppgifter.

Administreringsätt

Efavirenz bör intas på fastande mage. De ökade koncentrationer av efavirenz som observerats efter administrering av efavirenz med mat kan komma att innebära en högre förekomst av biverkningar (se avsnitt 4.4.och 5.2).

Patienter som inte kan svälja

Kaspelinnehållet utströtт: för patienter som är minst 3 månader gamla och väger minst 3,5 kg och som inte klarar av att svälja kapslar kan kapselinnehållet administreras med en liten mängd mat med en administreringsmetod där kapselinnehållet strös ut över maten (för instruktioner se avsnitt 6.6). Ingen ytterligare mat ska intas under minst 2 timmar efter administrering av efavirenz.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) eftersom konkurrens om CYP3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum)* på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av efavirenz (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av hiv eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Resistenta virusisolat utvecklas snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till risken för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Approved v1.0

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas inte såvida det inte behövs för dosjustering (till exempel med rifampicin).

Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Vid ordination av läkemedel tillsammans med efavirenz ska motsvarande produktresumé konsulteras.

Effektiv viral suppression med antiretroviralbehandling har visserligen visat sig avsevärt minska risken för sexuell överföring, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Åtgärder för att hindra överföring ska genomföras i enlighet med nationella riktlinjer.

Om antiretroviral medicinering i en kombinationsterapi avbryts på grund av misstänkt intolerans bör man allvarligt överväga att samtidigt avbryta all antiretroviral medicinering. Antiretroviral medicinering återupptas när symtomen på intolerans har försvunnit. Intermittent monoterapi med efterföljande återinsättning av antiretrovirala medel är inte tillrådligt på grund av ökad risk för selektion av resistenta virus.

Utslag

Lindriga till måttliga hudutslag har rapporterats i kliniska studier med efavirenz. Dessa försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra toleransen och påskynda resolution av hudutslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1% av de patienter som behandlats med efavirenz. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1%. Efavirenzbehandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinne-engagemang eller feber. Om efavirenzbehandlingen avslutas ska avbrytande av behandlingen med andra antiretrovirala medel också övervägas för att förhindra utveckling av resistenta virus (se avsnitt 4.8).

Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI.

Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådas att genast kontakta sin läkare för att bedöma möjligheten att symtom en är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömaktivitet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2 – 4 veckorna. Patienterna bör informeras att om de uppträder, förbättras dessa vanliga symtom sannolikt vid fortsatt behandling och förebådar inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall

Approved v1.0

Konvulsioner har observerats hos vuxna och pediatriska patienter som får efavirenz, vanligtvis i samband med att epileptiska anfall funnits med i anamnesen. Hos patienter som samtidigt får antikonvulsiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras i levern, såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital, kan plasmanivåerna behöva följas regelbundet. I en interaktionsstudie, minskade karbamazepinkoncentrationerna i plasma när karbamazepin gavs tillsammans med efavirenz (se avsnitt 4.5). Försiktighet måste iakttas hos alla patienter med epileptiska anfall i anamnesen.

Leverpåverkan

Ett fåtal rapporter om leversvikt, efter godkännande av läkemedlet, inträffade hos patienter utan tidigare leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer (se avsnitt 4.8). Uppföljning av leverenzymvärden bör övervägas hos patienter utan någon tidigare leverdysfunktion eller andra riskfaktorer.

Effekt av mat
Administrering av efavirenz tillsammans med mat kan öka exponeringen av efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad frekvens av biverkningar (se avsnitt 4.8) Det rekommenderas att efavirenz intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter bör rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Särskilda patientgrupper:

Leversjukdom

Efavirenz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eftersom det finns otillräckligt med data för att utvärdera om dosjustering är nödvändig. På grund av omfattande cytokrom P450-medierad metabolism av efavirenz och begränsad klinisk erfarenhet av patienter med

Approved v1.0

kronisk leversjukdom måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Laboratorietester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

Säkerheten och effekten av efavirenz har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom eller om bestående förhöjda serumtransaminasvärden på mer än 5 gånger normalvärdets övre gräns föreligger, krävs att fördelarna med fortsatt efavirenzbehandling vägs mot de potentiella riskerna för signifikant levertoxicitet. Hos sådana patienter ska man överväga om behandlingen ska tillfälligt eller helt avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med andra läkemedel som associeras med levertoxicitet rekommenderas också kontroll av leverenzymer. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessaläkemedel.

Njurinsufficiens

Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1% av en efavirenzdos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.2). Erfarenhet av patienter med svår njursvikt saknas, varför noggrann övervakning med avseende på säkerheten rekommenderas i denna population.

Äldre

Antalet äldre patienter som utvärderats vid kliniska studier är otillräckligt för att avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

Pediatrisk population

Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 månaders ålder eller som väger mindre än 3,5 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 månaders ålder.

Utslag rapporterades hos 59 av 182 barn (32 %) som behandlats med efavirenz och var allvarliga hos sex patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som är substrat till dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz är också en hämmare av CYP3A4 *in vitro.* Teoretiskt kan därför efavirenz initialt öka exponeringen för CYP3A4-substrat och försiktighet är befogat med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (se avsnitt 4.3). Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, dock har även hämning observerats *in vitro* och nettoeffekten när det ges i kombination med substrat till dessa enzymer är inte klarlagd (se avsnitt 5.2).

Approved v1.0

Exponeringen av efavirenz kan ökas när det ges tillsammans med läkemedel (t ex ritonavir) eller mat (t ex grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktiviteten. Substanser eller växtbaserade preparat (t ex extrakt av *Ginkgo biloba* och johannesört) som inducerar dessa enzymer kan även ge minskade plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av johannesört är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

Kontraindicerad samtidig behandling

Efavirenz ska inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) då hämning av metabolismen av dessa kan leda till allvarliga livshotande händelser (se avsnitt 4.3).

Johannesört (Hypericum perforatum)

Samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan sjunka vid samtidig användning av johannesört beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder johannesört, avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavirenznivåer. Efavirenznivåerna kan öka när användningen av johannesört upphör och dosen efavirenz kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan kvarstå i minst två veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

Andra interaktioner

Interaktioner mellan efavirenz och proteashämmare, andra antiretrovirala medel utöver proteashämmare och andra icke-antiretrovirala läkemedel visas i Tabell 2 nedan (ökning indikeras med "↑", minskning med "↓" och ingen ändring med "↔"). 90% eller 95% konfidensintervall visas inom parentes, om uppgift om detta finns. Studier utfördes på friska individer om inget annat anges.

Tabell 2: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel hos vuxna

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	**Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)**	**Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz**
ANTI-INFEKTIVA MEDEL		
Virushämmande medel mot hiv		
Proteashämmare		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med mat)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	**Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)**	**Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz**
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med mat)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C_{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderade doser, liknande förändringar förväntas vid rekommenderade doser.	Darunavir: AUC : ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktion) efavirenz: AUC : ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4-hämning)	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimalt C_{min} för darunavir. Om efavirenz ska tas i kombination med darunavir/ritonavir, bör regimen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se även raden om ritonavir nedan.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan.
Fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
Fosamprenavir/saquinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
Indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4-induktion). Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 - ↓ 32) [b] C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 - ↓ 26)[b] C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 - ↓ 59)[b] efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriska medelvärdet för C_{min} för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C_{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos hiv-1-infekterade patienter (n=6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir. Se även raden om ritonavir nedan.
Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Betydande minskning av lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40% Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz	Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33% (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.
Nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 - ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C_{max}: ↔ Morgon-C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) [b] Kvälls-C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) [b] efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) [b] (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC_{12}: ↓ 45% (↓ 38 till ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir.
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Virushämmande medel mot hepatit C		
boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	boceprevir AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44% efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (CYP3A4-induktion – effekt på boceprevir) *0-8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤20% minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤25% ökning i uppskattat medelvärde av kvoten	Dalvärdeskoncentrationen i plasma för boceprevir minskade när det administrerades tillsammans med efavirenz. Det kliniska resultatet för denna observerade minskning av dalvärdeskoncentrationen för boceprevir har inte utvärderats direkt.
telaprevir/efavirenz (1,125 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	telaprevir (jämfört med 750 mg var 8:e timme): AUC: ↓ 18% (↓ 8 till ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (↓ 3 till ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (↓ 14 till ↓ 34%) efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 till ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (↓ 15 till ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (↑ 1 till ↓ 19) (CYP3A4-induktion av efavirenz)	Om efavirenz ges tillsammans med telaprevir, bör telaprevir 1,125 mg var 8:e timme användas.
simeprevir/efavirenz (150 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 till ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 till ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 till ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤20% minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤25% ökning i uppskattat medelvärde av kvoten (CYP3A4-enzyminduktion)	Samtidig användning av simeprevir och efavirenz resulterade i väsentligt sänkta plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A4-induktion av efavirenz. Detta kan leda till utebliven behandlingseffekt för simeprevir. Samtidig användning av simeprevir och efavirenz rekommenderas inte.
Antimikrobiella medel		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C_{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Antimykobakteriella medel		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör övervägas när en dosjustering görs (se avsnitt 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin hos patienter som väger 50 kg eller mer, kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Antimykotiska medel		
itrakonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itrakonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) hydroxiitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	Eftersom inget råd om dos för itrakonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/ 400 mg en gång dagligen) vorikonazol/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/ 300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 - ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 - ↑ 29) ** C_{max}: ↔** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Malariamedel		

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
artemeter/lumefantrin/ efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser med vardera 4 tabletter i 3 dagar/600 mg en gång dagligen)	artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ efavirenz AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i en minskad antimalariaeffekt bör försiktighet iakttas när efavirenz ges tillsammans med aretmeter/lumefantrin-tabletter.
atovakvon och proguanilhydroklorid/efavirenz (250/100 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 - ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 - ↓ 61) proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 - ↓ 65) C_{max}: ↔	Samtidig användning av atovakvon/proguanil med efavirenz bör om möjligt undvikas.
SYRAREDUCERANDE MEDEL		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/ 400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/ 400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesium-hydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDÄMPANDE MEDEL		
lorazepam/efavirenz (2 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C_{max}: ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIKOAGULANTIA		
warfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins eller acenokumarols plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin eller acenokumarol.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTIKONVULSIVA MEDEL		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4-och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C_{max} och C_{min} för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	Ingen dosrekommendation kan ges. Alterntiv antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzymer	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzymer när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzymer bör plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin uteslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralin bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
Noradrenalin och dopaminåterupptagshämmare		
bupropion/efavirenz [150 mg engångsdos (fördröjd frisättning)/600 mg en gång dagligen]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 - ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 47) hydroxibupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Dosökningar av bupropion bör anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen för bupropion bör inte överskridas. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
ANTIHISTAMINER		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 - ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 60% (↓ 52 - ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C_{max}-värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Orala: etinylestradiol+norgestimat/ efavirenz (0,035 mg+0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 till ↓ 25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 till ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 till ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 till ↓ 85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 till ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 till ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Injektion: depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz-innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL		
Immunosuppressiva medel som metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva medel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
OPIOIDER		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 - ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med hiv-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22% för att lindra abstinenssymtomen.	Patienter bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos ökas om det krävs för att lindra abstinenssymtom.
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Trots minskningen i buprenorfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningssymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

[a] 90% konfidensintervall om inget annat anges.
[b] 95% konfidensintervall.

Andra interaktioner*:* efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva provresultat för cannabinoider i urin hos icke-infekterade och hivinfekterade personer som erhållit efavirenz, har rapporterats med vissa screeningtester. Bekräftande testning med mer specifika metoder såsom gaskromatografi/masspektrometri rekommenderas i dessa fall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Antikonceptionsmedel för män och kvinnor

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt 4.5). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz.

Graviditet

Efavirenz ska inte användas under graviditet, såvida inte patientens kliniska tillstånd kräver sådan behandling. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in (se avsnitt 5.3).

Approved v1.0

Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrörsdefekt, inklusive meningomyelocele, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrörsdefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisproxilfumarat. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den gemensamma nämnaren är inte känd. Eftersom neuralrörsdefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter, avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret (APR, Antiretroviral Pregnancy Registry). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz som i hiv-negativ kontrollgrupp. Incidensen av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5 – 1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster till efavirenz-behandlade apor (se avsnitt 5.3).

Amning

Efavirenz har visats utsöndras i human modersmjölk. Det finns inte tillräcklig information gällande effekterna av efavirenz hos nyfödda/spädbarn. Risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning bör avbrytas under behandling med efavirenz. Det rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ska amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv.

Fertilitet

Effekten av efavirenz på hanars och honors fertilitet hos råtta har endast utvärderats vid dosexponeringar som är desamma eller lägre än de som uppnås hos människa när man ger rekommenderade doser av efavirenz. I dessa studier försämrade inte efavirenz parning eller fertilitet hos han- och honråttor (doser upp till 100 mg/kg, två gånger dagligen) och påverkade inte sperma eller avkomma hos behandlade hanråttor (doser upp till 200 mg, två gånger dagligen). Reproduktionsförmågan hos avkomma från honråttor som fått efavirenz påverkades inte.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efavirenz kan ge yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och/eller somnolens. Patienter bör instrueras att de bör undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller handha maskiner om de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5% av patienterna hudutslag (11,6%), yrsel (8,5%), illamående (8,0%), huvudvärk (5,7%) och trötthet (5,5%). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom. Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats

Approved v1.0

med efavirenz. Administrering av efavirenz tillsammans med mat kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen under långtidsbehandling med efavirenz har utvärderats i en kontrollerad klinisk studie (006) i vilken patienterna gavs antingen efavirenz + zidovudin + lamivudin (n= 412, medianperiod 180 veckor), efavirenz + indinavir (n= 415, medianperiod 102 veckor) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n= 401, medianperiod 76 veckor). Långtidsbehandling med efavirenz i denna studie förknippades inte med någon ny säkerhetsproblematik.

Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil. Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000) eller mycket sällsynta (< 1/10 000).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Metabolism och nutrition	
vanliga	hypertriglyceridemi*
mindre vanliga	hyperkolesterolemi*
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, *psykos*‡, suicidförsök, suicidtankar
sällsynta	*vanföreställning*‡‡, *neuros*‡‡, *fullbordat självmord*‡‡*
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	*cerebellära koordinations- och balansrubbningar*‡, störd uppmärksamhet (3,6%), yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, *tremor*‡
Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	*tinnitus*‡, vertigo
Blodkärl	
mindre vanliga	*blodvallning*‡

Approved v1.0

Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
vanliga	förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)* förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)*
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	*leversvikt*[‡‡]*
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	*fotoallergisk dermatit*[‡]
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

*, [‡] ,[‡‡] Se avsnitt *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Information rörande övervakning efter godkännande

[‡]Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet, frekvenserna bestämdes dock utifrån data från 16 kliniska studier (n=3969).

[‡‡]Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet men rapporterades inte som läkemedelsrelaterade händelser för efavirenzbehandlade patienter i 16 kliniska studier. Frekvenskategorin "sällsynta" definierades enligt "Riktlinje gällande produktresumé (SmPC) (daterad september 2009)" baserat på ett övre uppskattat gränsvärde av det 95%-iga konfidensintervallet för 0 händelser givet antalet patienter som behandlats med efavirenz i dessa kliniska studier (n=3969).

Utslag

I kliniska studier fick 26% av patienterna, behandlade med 600 mg efavirenz, hudutslag jämfört med 17% av patienterna som behandlades i kontrollgrupper. Hudutslag ansågs behandlingsrelaterade hos 18% av patienterna behandlade med efavirenz. Svåra utslag förekom hos mindre än 1% av patienterna behandlade med efavirenz och 1,7% avbröt behandlingen på grund av utslag. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1%.

Approved v1.0

Utslagen är vanligen lindriga till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan åter sättas in hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

Erfarenheten av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med andra antiretrovirala medel i NNRTI-klassen är begränsad. Rapporterade fall av återkommande utslag efter byte från nevirapin- till efavirenzbehandling, primärt baserat på retrospektiv kohortdata från publicerad litteratur, varierar mellan 13% och 18%, vilket är jämförbart med antalet som observerats hos patienter behandlade med efavirenz i kliniska studier. (Se avsnitt 4.4).

Psykiska symtom

Allvarliga psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. I kontrollerade studier var frekvensen av specifika allvarliga psykiska händelser:

	Efavirenzregim (n=1008)	Kontrollregim (n=635)
- djup depression	1,6%	0,6%
- självmordstankar	0,6%	0,3%
- självmordsförsök utan dödlig utgång	0,4%	0%
- aggressivt beteende	0,4%	0,3%
- paranoida reaktioner	0,4%	0,3%
- maniska reaktioner	0,1%	0%

Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar med en frekvens av de ovanstående mellan 0,3% för maniska reaktioner till 2,0% för både djup depression och självmordstankar. Efter godkännandet av läkemedlet har det också förekommit rapporter om död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende.

Centralnervösa symtom

Frekvent rapporterade biverkningar i kliniska kontrollerade studier innefattade, men var inte begränsade till: yrsel, sömnlöshet, somnolens, nedsatt koncentrationsförmåga och onormal drömaktivitet. Centralnervösa symtom med måttlig till svår intensitet upplevdes av 19% (svår 2,0%) av patienterna jämfört med 9% (svår 1%) av patienterna som behandlades med kontrollregimer. I kliniska studier avbröt 2% av patienterna som behandlades med efavirenz behandlingen på grund av sådana symtom.

Centralnervösa symtom börjar vanligen under behandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2 - 4 veckorna. I en studie på icke-infekterade frivilliga var mediantid till debut av ett representativt centralnervöst symtom efter dosering 1 timme och median för duration var 3 timmar. Centralnervösa symtom kan inträffa oftare när efavirenz tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom och rekommenderas under behandlingens första veckor och till patienter med kvarstående symtom (se avsnitt 4.2). Minskning av dosen eller uppdelning av den dagliga dosen har inte visat sig ge någon fördel.

Analyser av långtidsdata visade att efter 24 veckors behandling var incidensen av nydebuterade centralnervösa symtom hos patienter behandlade med efavirenz generellt likartade med de i kontrollgruppen.

Leversvikt

Approved v1.0

Ett fåtal rapporter om leversvikt, efter godkännandet av läkemedlet, innefattande fall hos patienter utan tidigare leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer, karakteriserades av snabb utveckling som, i vissa fall, ledde till transplantation eller död.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Avvikande laboratorievärden

Leverenzymer: Förhöjningar av ASAT och ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iakttogs hos 3% av 1008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5-8% efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5% efter långtidsbehandling). Förhöjningar av GGT till mer än fem gånger över ULN iakttogs hos 4% av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5-2% av patienterna behandlade med kontrollregimer (7% av patienter behandlade med efavirenz och 3% av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1% av patienterna i varje behandlingsgrupp studien beroende på gall- eller leverproblem.

Amylas: I kliniska studier visade en subgrupp på 1008 patienter en asymtomatisk förhöjning av serumamylasnivå som var 1,5 gånger större än den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 10% av patienter behandlade med efavirenz och hos 6% av patienter behandlade med kontrollbehandling. Den kliniska betydelsen av asymtomatisk förhöjning av serumamylas är inte känd.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (59 av 182 (32 %) som behandlades med efavirenz) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 6 av 182 (3,3 %) av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas.

Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter: långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikroppositiva). Bland dubbelinfekterade patienter i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13% av efavirenzbehandlade patienter och hos 7% av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre

Approved v1.0

gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20% av patienterna i efavirenz-grupperna och 7% av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3% av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2% av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Några patienter som oavsiktligt tagit 600 mg två gånger dagligen har rapporterat ökade centralnervösa symtom. En patient fick ofrivilliga muskelsammandragningar.

Behandling av överdosering med efavirenz bör bestå av allmänt understödjande åtgärder inkluderande kontroll av vitala tecken och observation av patientens kliniska status. Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta avlägsnandet av ej absorberat efavirenz. Det finns ingen specifik antidot mot en överdos av efavirenz. Eftersom efavirenz är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys i väsentlig grad avlägsnar signifikanta mängder från blodet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande. Icke nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas. ATC kod: J05AG03

Verkningsmekanism

Efavirenz är en NNRTI av hiv-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant hiv-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser (α, β, γ eller δ).

Antiviral aktivitet

Den koncentration av obundet efavirenz som krävs för 90 till 95% hämning av vild-typsisolat eller zidovudin-resistenta laboratorieodlade och kliniska isolat *in vitro* varierade mellan 0,46 till 6,8 nM i lymfoblastoida cell-linjer, perifera mononukleära blodceller (PBMC) och makrofag/monocyt-kulturer.

Resistens

Effekten av efavirenz i cellkulturer mot virala varianter med aminosyrasubstitutioner vid position 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyrasubstitutioner i proteas var jämförbar med de som sågs på vild-typstammar. De enstaka substitutioner som ledde till mest uttalad resistens mot efavirenz i cellkultur motsvarar en leucin-till-isoleucin-ändring vid position 100 (L100I, 17- till 22-faldig resistens) och en lysin-till-asparagin vid position 103 (K103N, 18- till 33-faldig resistens). Mer än 100-faldig nedsättning av känslighet observerades hos hiv-varianter som uttryckte K103N förutom andra aminosyrasubstitutioner i RT.

K103N var den oftast observerade RT-substitutionen i virala isolat från patienter som fick en signifikant reboundeffekt av virusmängden under kliniska studier av efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denna mutation observerades hos 90% av patienterna med virologisk svikt under behandling med efavirenz. Substitutioner vid RT-positioner 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 observerades också, men med lägre frekvens och ofta endast i kombination

Approved v1.0

med K103N. Mönstret för aminosyrasubstitutioner i RT associerade med resistens mot efavirenz var oberoende av andra antivirala läkemedel som användes i kombination med efavirenz.

Korsresistens

Korsresistensprofiler för efavirenz, nevirapin och delavirdin i cellkultur visade att K103N-substitutionen ger förlust av känslighet för alla tre NNRTI. Två av tre delavirdin-resistenta kliniska isolat som undersöktes var korsresistenta mot efavirenz och innehöll K103N-substitutionen. Ett tredje isolat som bar på en substitution vid position 236 av RT var inte korsresistent mot efavirenz.

Virala isolat tagna från PBMC hos patienter i kliniska studier med efavirenz, vilka visade belägg för behandlingssvikt (rebound av virusmängd) utvärderades med avseende på känslighet för NNRTI. Tretton isolat som tidigare karakteriserats som efavirenz-resistenta var också resistenta mot nevirapin och delavirdin. Fem av dessa NNRTI-resistenta isolat befanns ha K103N eller en valin-till-isoleucin-substitution vid position 108 (V108I) i RT. Tre av isolaten som testades efter behandlingssvikt med efavirenz var fortsatt känsliga för efavirenz i cellkultur och var också känsliga för nevirapin och delavirdin.

Risken för korsresistens mellan efavirenz och proteashämmare är låg på grund av de olika målenzymer som är inblandade. Risken för korsresistens mellan efavirenz och NRTI är låg på grund av att de har olika målbindningställen och olika verkningsmekanismer.

Kliniska effekter

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad hiv-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm^3, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

Två kontrollerade studier (006 och ACTG 364) med cirka ett års duration med efavirenz i kombination med NRTI och/eller proteashämmare, har visat en reduktion i virusmängd till under detektionsnivå och ökade CD4-lymfocyter hos tidigare obehandlade och hos NRTI-erfarna hiv-infekterade patienter. I 020 studien visades liknande effekt hos NRTI-erfarna patienter under 24 veckor. I dessa studier var dosen av efavirenz 600 mg en gång dagligen; dosen av indinavir var 1000 mg var 8:e timme i kombination med efavirenz och 800 mg var 8:e timme vid användning utan efavirenz. Dosen av nelfinavir var 750 mg givet tre gånger dagligen. Standarddoser av NRTI givna var 12:e timme användes i samtliga av dessa studier.

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriteria vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärdet för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm^3 och medelvärdet för hiv-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 3. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapisvikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven hiv-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade hiv-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Tabell 3: Effektdata för studie 006

Approved v1.0

		Responsfrekvens (NC= F [a]) hiv-RNA i plasma		Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från *baseline* celler/mm [3] (S.E.M.) [c]
		< 400 kopior/ml (95% C.I. [b])	< 50 kopior/ml (95% C.I. [b])	
Behandlings regimer[d]	n	48 veckor	48 veckor	48 veckor
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12.3)

[a] NC= F, avbruten behandling = terapisvikt
[b] C.I., konfidensintervall
[c] S.E.M., medelvärdets standardavvikelse
[d] EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV; indinavir

Långtidsresultat av studie 006 (160 patienter fullgjorde studien med behandlingen EFV+IDV, 196 patienter med EFV+ZDV+3TC och 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) vid 168 veckor antyder varaktigt svar vad gäller andelen patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml, hiv-RNA < 50 kopior/ml och vad gäller genomsnittlig förändring från ingångsvärdet av CD4 cellantal.

Effektdata för studierna ACTG 364 och 020 visas i tabell 4. Till studie ACTG 364 rekryterades 196 patienter som hade behandlats med NRTI men inte med PI eller NNRTI. Till studie 020 rekryterades 327 patienter som hade behandlats med NRTI men inte med PI eller NNRTI. Läkare var tillåtna att ändra sina patienters NRTI-behandling vid påbörjad studie. Responsfrekvensen var högst hos de patienter som bytte NRTI-behandling.

Tabell 4: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

		Responsfrekvens (NC = F[a]) hiv-RNA i plasma				Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid *baseline*	
Studienummer/ Behandlings-Regimer[b]	n	%	(95% C.I.[c])	%	(95% C.I.)	celler/ mm[3]	(S.E.M.[d])
Studie ACTG 364 48 veckor		< 500 kopior/ml		< 50 kopior/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 veckor		< 400 kopior/ml		< 50 kopior/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, avbruten behandling = terapisvikt
[b]EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir
[c]C.I. konfidensintervall för andel av patienter med svar
[d]S.E.M., medelvärdets standardavvikelse.
---, ej utfört

Pediatrisk population

Approved v1.0

Studie AI266922 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för SUSTIVA i kombination med didanosin och emtricitabin hos antiretroviralnaiva och antiretroviralerfarna pediatriska patienter. Trettiosju patienter i åldern 3 månader till 6 år (i genomsnitt 0,7 år) behandlades med SUSTIVA. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1 RNA 5,88 $\log_{10}$ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler var 1 144 celler/mm^3 och medelvärdet för andelen CD4+ 25 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 132 veckor; 27 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 57 % (21/37) respektive 46 % (17/37). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckor var 215 celler/mm^3 och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 6 %.

Studien PACTG 1021 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för SUSTIVA i kombination med didanosin och emtricitabin hos pediatriska patienter som var antiretroviralnaiva. Fyrtiotre patienter i åldern 3 månader till 21 år (i genomsnitt 9,6 år) doserades med SUSTIVA. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1 RNA 4,8 $\log_{10}$ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 367 celler/mm^3 och medelvärdet för andelen CD4+ 18 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 181 veckor; 16 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 77 % (33/43) respektive 70 % (30/43). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+-celler vid 48 veckors behandling var 238 celler/mm^3 och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 13 %.

Studien PACTG 382 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för SUSTIVA i kombination med nelfinavir och en NRTI hos antiretroviralnaiva och NRTI-erfarna pediatriska patienter. Etthundratvå patienter i åldern 3 månader till 16 år (i genomsnitt 5,7 år) behandlades med SUSTIVA. Åttiosju procent av patienterna hade fått tidigare antiretroviral behandling. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1 RNA 4,57 $\log_{10}$ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 755 celler/mm^3 och medelvärdet för andelen CD4+ 30 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 118 veckor; 25 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 57 % (58/102) respektive 43 % (44/102). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckors behandling var 128 celler/mm^3 och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 5 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmakoncentration för efavirenz på 1,6 - 9,1 µM uppnåddes 5 timmar efter tillförsel av perorala engångsdoser på 100 mg till 1 600 mg till icke-infekterade frivilliga. Dosrelaterade ökningar i C_{max} och AUC sågs för doser upp till 1 600 mg. Ökningarna var mindre än proportionella, vilket tyder på minskad absorption vid högre doser. Tiden till maximal plasmakoncentration (3 - 5 timmar) ändrades inte vid multipeldosering och steady-state plasmakoncentrationer uppnåddes inom 6 - 7 dagar.

Hos hiv-infekterade patienter var genomsnittlig C_{max}, genomsnittlig C_{min} och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C_{max} 12,9 ± 3.7 µM (29%) [genomsnitt ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} 5,6 ± 3.2 µM (57%), och AUC 184 ± 73 µM · timme (40%).

Påverkan av mat

Approved v1.0

Biotillgängligheten av en engångsdos om 600 mg efavirenz hårda kapslar hos icke-infekterade frivilliga ökade med 22% respektive 17%, när den gavs med en måltid med hög fetthalt eller normal sammansättning, jämfört med biotillgängligheten av en 600 mg dos given under fasta (se avsnitt 4.4).

Biotillgänglighet för innehållet i hårda kapslar blandat med mat som vehikel

AUC för efavirenz administrerat till friska vuxna i form av kapselinnehåll från tre 200 mg hårda kapslar blandat med 2 teskedar mat (äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning) uppfyllde bioekvivalenskriterierna för AUC vid jämförelse med intakt kapselformulering administrerad under fasta.

Distribution

Efavirenz är höggradigt bundet (cirka 99,5 - 99,75%) till humana plasmaproteiner, företrädesvis albumin. Hos hiv-1-infekterade patienter (n = 9) som fick efavirenz 200 till 600 mg en gång dagligen i minst en månad var koncentrationen i cerebrospinalvätskan mellan 0,26 till 1,19% (genomsnitt 0,69%) av motsvarande plasmakoncentration. Detta förhållande är ungefär 3-falt högre än den icke proteinbundna (fria) fraktionen av efavirenz i plasma.

Biotransformation

Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av cytokrom P450-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är så gott som inaktiva mot hiv-1. *In vitro*-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isoenzymer som huvudsakligen står för efavirenzmetabolismen, och att efavirenz hämmar P450-isoenzymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro* studier hämmade efavirenz inte CYP2E1 och hämmade CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över de som erhölls kliniskt.

Efavirenz plasmakoncentration kan öka hos patienter med homozygot G516T, den genetiska varianten av isoenzym CYP2B6. Den kliniska innebörden av ett sådant samband är okänd. Risken för en ökad frekvens samt allvarlighetsgrad av efavirenzrelaterade biverkningar kan dock inte uteslutas.

Efavirenz har visat sig inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism vilket kan vara kliniskt relevant för vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42% lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos (se nedan). Efavirenz har även visat sig inducera UGT1A1. Exponering av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskar i närvaro av efavirenz (se avsnitt 4.5, tabell 2).
Även om in vitro data tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, finns motsägande rapporter med både ökad och minskad exponering av substrat till dessa enzymer när de ges tillsammans med efavirenz in vivo. Nettoeffekten när det ges i kombination är inte klarlagd.

Eliminering

Efavirenz har en relativt lång terminal halveringstid på åtminstone 52 timmar efter engångsdos och 40 - 55 timmar efter multipla doser. Cirka 14 - 34% av en radiomärkt dos av efavirenz återfanns i urinen och mindre än 1% av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat efavirenz.

Nedsatt leverfunktion

I en endosstudie fördubblades halveringstiden hos den enda patient med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C), vilket tyder på möjligheten av en mycket högre ackumuleringsgrad. En flerdosstudie visade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A) jämfört med kontrollgruppen. Det fanns inte tillräckliga data för att kunna bestämma om måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B eller C) påverkar farmakokinetiken för efavirenz.

Approved v1.0

Kön, ras, äldre

Trots att begränsade data tyder på att kvinnor liksom patienter från Asien och Stillahavs-området kan exponeras i högre grad för efavirenz, verkar toleransen inte vara lägre för efavirenz. Farmakokinetiska studier har inte gjorts på äldre.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska parametrarna för efavirenz vid steady-state hos pediatriska patienter förutsågs genom en populationsbaserad farmakokinetisk modell och sammanfattas i Tabell 5 genom viktintervall som motsvarar de rekommenderade doserna.

Tabell 5: Förväntad steady-state-farmakokinetik för efavirenz (kapslar/kapselinnehåll) hos hiv-infekterade pediatriska patienter

Kroppsvikt	Dos	Genomsnittligt $AUC_{(0-24)}$ µM·h	Genomsnittligt C_{max} µg/ml	Genomsnittligt C_{min} µg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

Efavirenz inducerade fetala resorptioner hos råttor. Missbildningar observerades hos 3 av 20 foster/nyfödda från efavirenzbehandlade cynomolgus-apor som gavs doser som resulterade i plasmakoncentrationer av efavirenz jämförbara med de som erhållits hos människa. Anencefali och unilateral anoftalmi med sekundär förstoring av tungan observerades hos ett foster, mikrooftalmi hos ett annat foster och kluven gom hos ett tredje foster. Inga missbildningar observerades hos foster från efavirenzbehandlade råttor och kaniner.

Biliär hyperplasi observerades hos cynomolgusapor som gavs efavirenz i ≥ 1 år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människor som givits den rekommenderade dosen. Den biliära hyperplasin tillbakabildades när medicineringen upphörde. Biliär fibros har observerats hos råttor. Kortvariga krampanfall observerades hos några apor som fick efavirenz i ≥ 1 år, vid doser som gav AUC-värden i plasma 4-13-faldigt högre än de hos människa som givits den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Karcinogenicitetsstudier visade en ökad incidens av lever- och lungtumörer hos honmöss men inte hos hanmöss. Mekanismen bakom tumörbildning och den potentiella relevansen för människa är okända.

Karcinogenicitetsstudier hos hanmöss, han- och honråttor var negativa. Då den karcinogena potentialen hos människa är okänd, antyder dessa data att den kliniska nyttan av efavirenz uppväger den potentiella karcinogena risken för människa.

Approved v1.0

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
Kapselkärna: Natriumlaurilsulfat, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstärkelseglykolat

Kapselhölje: Gelatin, Natriumlaurilsulfat, Gul järnoxid (E172), Titandioxid (E171), Kiseldioxid (E551)

Bläcktryck: Koschenill-karminsyra (E120), Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171)

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
Kapselkärna: Natriumlaurilsulfat, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstärkelseglykolat

Kapselhölje: Gelatin, Natriumlaurilsulfat, Titandioxid (E171), Kiseldioxid(E551),

Bläcktryck: Koschenill-karminsyra (E120), Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171)

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
Kapselkärna: Natriumlaurilsulfat, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstärkelseglykolat

Kapselhölje: Gelatin, Natriumlaurilsulfat, Gul järnoxid (E172), Kiseldioxid(E551)

Bläcktryck: Koschenill-karminsyra (E120), Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
3 år.

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
För burkar: 3 år.
För blister: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
Burkar typ HDPE med barnsäkert polypropenlock. Burk med 30 hårda kapslar i en ytterkartong.

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
Burkar typ HDPE med barnsäkert polypropenlock. Burk med 30 hårda kapslar i en ytterkartong.

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
Burkar typ HDPE med barnsäkert polypropenlock. Burk med 90 hårda kapslar i en ytterkartong.
Förpackningar med 42 x 1 hårda kapslar i perforerade endos aluminium/PVC blister.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Approved v1.0

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Användning hos barn

För patienter från tre månaders ålder som väger minst 3,5 kg som har svårigheter att svälja kapslar kan kapselns innehåll administreras med en liten mängd (1-2 teskedar) mat med en administreringsmetod där kapselinnehållet strös ut över maten. Patienter och vårdgivare måste instrueras att öppna kapseln försiktigt för att undvika spill eller spridning av kapselns innehåll i luften. Det rekommenderas att hålla kapseln med locket riktat uppåt och att dra bort locket från kapseln och blanda kapselns innehåll med mat i en liten behållare. Blandningen bör administreras så snart som möjligt men högst 30 minuter efter blandning. Efter administrering av blandningen av efavirenz och mat måste ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) mat läggas i den tomma blandningsbehållaren och röras runt för att lösa upp kvarblivna rester av läkemedlet och detta administreras sedan till patienten. Ingen ytterligare mat bör intas upp till 2 timmar efter administrering av efavirenz.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 maj 1999
Datum för den senaste förnyelsen: 23 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

Approved v1.0

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

Hjälpämne med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 249,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Mörkgula, kapselformade, med tryck "SUSTIVA" på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SUSTIVA är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (hiv-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg.

SUSTIVA är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad hiv-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm^3 eller efter terapisvikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapisvikt med behandlingsregimer innehållande SUSTIVA.

För en sammanfattning av klinisk och farmakodynamisk information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras av läkare som har erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

Efavirenz måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

För att förbättra toleransen av centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).

Vuxna och ungdomar över 40 kg

Rekommenderad dos av favirenz i kombination med en nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 600 mg peroralt en gång dagligen.

Efavirenz filmdragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg. Efavirenz hårda kapslar finns tillgängliga för dessa patiener.

Approved v1.0

Dosanpassning

Om efavirenz ges tillsammans med vorikonazol, måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg var 12:e timme och dosen för efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz (se avsnitt 4.5).

Om efavirenz ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, bör en dosökning för efavirenz till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1% av en efavirenzdos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lindrig leversjukdom kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av efavirenz. Patienter ska övervakas noggrant med avseende på dosberoende biverkningar, speciellt avseende centralnervösa symtom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effect av efavirenz hos barn under 3 månaders ålder eller som väger mindre än 3,5 kg har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga uppgifter.

Administreringsätt

Efavirenz bör intas på fastande mage. De ökade koncentrationer av efavirenz som observerats efter administrering av efavirenz med mat kan komma att innebära en högre förekomst av biverkningar (se avsnitt 4.4.och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) eftersom konkurrens om CYP3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum)* på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av efavirenz (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av hiv eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Resistenta virusisolat utvecklas snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till risken för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Approved v1.0

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas inte såvida det inte behövs för dosjustering (till exempel med rifampicin).

Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Vid ordination av läkemedel tillsammans med efavirenz ska motsvarande produktresumé konsulteras.

Effektiv viral suppression med antiretroviralbehandling har visserligen visat sig avsevärt minska risken för sexuell överföring, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Åtgärder för att hindra överföring ska genomföras i enlighet med nationella riktlinjer

Om antiretroviral medicinering i en kombinationsterapi avbryts på grund av misstänkt intolerans bör man allvarligt överväga att samtidigt avbryta all antiretroviral medicinering. Antiretroviral medicinering återupptas när symtomen på intolerans har försvunnit. Intermittent monoterapi med efterföljande återinsättning av antiretrovirala medel är inte tillrådligt på grund av ökad risk för selektion av resistenta virus.

Utslag

Lindriga till måttliga hudutslag har rapporterats i kliniska studier med efavirenz. Dessa försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra toleransen och påskynda resolution av hudutslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1% av de patienter som behandlats med efavirenz. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1%. Efavirenzbehandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinne-engagemang eller feber. Om efavirenzbehandlingen avslutas ska avbrytande av behandlingen med andra antiretrovirala medel också övervägas för att förhindra utveckling av resistenta virus (se avsnitt 4.8).

Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI.

Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådas att genast kontakta sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömaktivitet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Patienterna bör informeras att om de uppträder, förbättras dessa vanliga symtom sannolikt vid fortsatt behandling och förebådar inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall

Approved v1.0

Konvulsioner har observerats hos vuxna och pediatriska patienter som får efavirenz, vanligtvis i samband med att epileptiska anfall funnits med i anamnesen. Hos patienter som samtidigt får antikonvulsiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras i levern, såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital, kan plasmanivåerna behöva följas regelbundet. I en interaktionsstudie, minskade karbamazepinkoncentrationerna i plasma när karbamazepin gavs tillsammans med efavirenz (se avsnitt 4.5). Försiktighet måste iakttas hos alla patienter med epileptiska anfall i anamnesen.

Leverpåverkan

Ett fåtal rapporter om leversvikt, efter godkännande av läkemedlet, inträffade hos patienter utan tidigare leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer (se avsnitt 4.8). Uppföljning av leverenzymvärden bör övervägas hos patienter utan någon tidigare leverdysfunktion eller andra riskfaktorer.

Effekt av mat

Administrering av efavirenz tillsammans med mat kan öka exponeringen av efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad frekvens av biverkningar (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att efavirenz intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som Pneumocystis carinii). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter bör rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Särskilda patientgrupper

Leversjukdom

Efavirenz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eftersom det finns otillräckligt med data för att utvärdera om dosjustering är nödvändig. På grund av omfattande

Approved v1.0

cytokrom P450-medierad metabolism av efavirenz och begränsad klinisk erfarenhet av patienter med kronisk leversjukdom måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Laboratorietester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

Säkerheten och effekten av efavirenz har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom eller om bestående förhöjda serumtransaminasvärden på mer än 5 gånger normalvärdets övre gräns föreligger, krävs att fördelarna med fortsatt efavirenzbehandling vägs mot de potentiella riskerna för signifikant levertoxicitet. Hos sådana patienter ska man överväga om behandlingen ska tillfälligt eller helt avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med andra läkemedel som associeras med levertoxicitet rekommenderas också kontroll av leverenzymer. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessaläkemedel.

Njurinsufficiens

Farmakokinetiken för efavirenz har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Emellertid utsöndras mindre än 1% av en efavirenzdos oförändrad i urinen, varför effekten på eliminationen av efavirenz vid nedsatt njurfunktion bör vara minimal (se avsnitt 4.2). Erfarenhet av patienter med svår njursvikt saknas, varför noggrann övervakning med avseende på säkerheten rekommenderas i denna population.

Äldre

Antalet äldre patienter som utvärderats vid kliniska studier är otillräckligt för att avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

Pediatrisk population

Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 månaders ålder eller som väger mindre än3,5 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 månaders ålder. Efavirenz dragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg.

Utslag rapporterades hos 59 av 182 barn (32 %) som behandlats med efavirenz och var allvarliga hos sex patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som är substrat till dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz är också en hämmare av CYP3A4 *in vitro*. Teoretiskt kan därför efavirenz initialt öka exponeringen för CYP3A4-substrat och försiktighet är befogat med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (se avsnitt 4.3). Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, dock har även hämning observerats *in*

Approved v1.0

vitro och nettoeffekten när det ges i kombination med substrat till dessa enzymer är inte klarlagd (se avsnitt 5.2).

Exponeringen av efavirenz kan ökas när det ges tillsammans med läkemedel (t ex ritonavir) eller mat (t ex grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktiviteten. Substanser eller växtbaserade preparat (t ex extrakt av *Ginkgo biloba* och johannesört) som inducerar dessa enzymer kan även ge minskade plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av johannesört är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av extrakt av *Ginkgo biloba* rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

Kontraindicerad samtidig behandling

Efavirenz ska inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) då hämning av metabolismen av dessa kan leda till allvarliga livshotande händelser (se avsnitt 4.3).

Johannesört (Hypericum perforatum)

Samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan sjunka vid samtidig användning av johannesört beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder johannesört, avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavirenznivåer. Efavirenznivåerna kan öka när användningen av johannesört upphör och dosen efavirenz kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan kvarstå i minst två veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

Andra interaktioner

Interaktioner mellan efavirenz och proteashämmare, andra antiretrovirala medel utöver proteashämmare och andra icke-antiretrovirala läkemedel visas i Tabell 2 nedan (ökning indikeras med "↑", minskning med "↓" och ingen ändring med "↔"). 90% eller 95% konfidensintervall visas inom parentes, om uppgift om detta finns. Studier utfördes på friska individer om inget annat anges.

Tabell 1: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel hos vuxna

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	**Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)**	**Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz**
ANTI-INFEKTIVA MEDEL		
Virushämmande medel mot hiv		
Proteashämmare		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med mat)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med mat)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C_{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderade doser, liknande förändringar förväntas vid rekommenderade doser.	Darunavir: AUC : ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktion) efavirenz: AUC : ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4-hämning)	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimalt C_{min} för darunavir. Om efavirenz ska tas i kombination med darunavir/ritonavir, bör regimen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se även raden om ritonavir nedan.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan.
Fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
Fosamprenavir/saquinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
Indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4-induktion). Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 - ↓ 32) [b] C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 - ↓ 26)[b] C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 - ↓ 59)[b] efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriska medelvärdet för C_{min} för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C_{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos hiv-1-infekterade patienter (n=6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir. Se även raden om ritonavir nedan.
Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Betydande minskning av lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40% Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz	Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33% (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.
Nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 - ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C_{max}: ↔ Morgon-C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) [b] Kvälls-C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) [b] efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) [b] (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC_{12}: ↓ 45% (↓ 38 till ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir.
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Virushämmande medel mot hepatit C		
boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	boceprevir AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44% efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (CYP3A4-induktion – effekt på boceprevir) *0-8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤20% minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤25% ökning i uppskattat medelvärde av kvoten	Dalvärdeskoncentrationen i plasma för boceprevir minskade när det administrerades tillsammans med efavirenz. Det kliniska resultatet för denna observerade minskning av dalvärdeskoncentrationen för boceprevir har inte utvärderats direkt.
telaprevir/efavirenz (1,125 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	telaprevir (jämfört med 750 mg var 8:e timme): AUC: ↓ 18% (↓ 8 till ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (↓ 3 till ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (↓ 14 till ↓ 34%) efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 till ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (↓ 15 till ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (↑ 1 till ↓ 19) (CYP3A4-induktion av efavirenz)	Om efavirenz ges tillsammans med telaprevir, bör telaprevir 1,125 mg var 8:e timme användas.
simeprevir/efavirenz (150 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 till ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 till ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 till ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤20% minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤25% ökning i uppskattat medelvärde av kvoten (CYP3A4-enzyminduktion)	Samtidig användning av simeprevir och efavirenz resulterade i väsentligt sänkta plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A4-induktion av efavirenz. Detta kan leda till utebliven behandlingseffekt för simeprevir. Samtidig användning av simeprevir och efavirenz rekommenderas inte.
Antimikrobiella medel		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C_{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Antimykobakteriella medel		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör övervägas när en dosjustering görs (se avsnitt 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin hos patienter som väger 50 kg eller mer, kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Antimykotiska medel		
itrakonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itrakonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) hydroxiitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	Eftersom inget råd om dos för itrakonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/ 400 mg en gång dagligen) vorikonazol/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/ 300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 - ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 - ↑ 29) ** C_{max}: ↔** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Malariamedel		

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
artemeter/lumefantrin/ efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser med vardera 4 tabletter i 3 dagar/600 mg en gång dagligen)	artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ efavirenz AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i en minskad antimalariaeffekt bör försiktighet iakttas när efavirenz ges tillsammans med aretmeter/lumefantrin-tabletter.
atovakvon och proguanilhydroklorid/efavirenz (250/100 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 - ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 - ↓ 61) proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 - ↓ 65) C_{max}: ↔	Samtidig användning av atovakvon/proguanil med efavirenz bör om möjligt undvikas.
SYRAREDUCERANDE MEDEL		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/ 400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/ 400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesium-hydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDÄMPANDE MEDEL		
lorazepam/efavirenz (2 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C_{max}: ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIKOAGULANTIA		
warfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins eller acenokumarols plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin eller acenokumarol.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTIKONVULSIVA MEDEL		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4-och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C_{max} och C_{min} för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	Ingen dosrekommendation kan ges. Alterntiv antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzymer	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzymer när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzymer bör plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin uteslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralin bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
Noradrenalin och dopaminåterupptagshämmare		
bupropion/efavirenz [150 mg engångsdos (fördröjd frisättning)/600 mg en gång dagligen]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 - ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 47) hydroxibupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Dosökningar av bupropion bör anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen för bupropion bör inte överskridas. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
ANTIHISTAMINER		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 - ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 60% (↓ 52 - ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C_{max}-värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Orala: etinylestradiol+norgestimat/ efavirenz (0,035 mg+0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 till ↓ 25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 till ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 till ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 till ↓ 85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 till ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 till ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Injektion: depo-medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz-innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Approved v1.0

Läkemedel, i terapigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns[a] (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL		
Immunosuppressiva medel som metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva medel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
OPIOIDER		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 - ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med hiv-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22% för att lindra abstinenssymtomen.	Patienter bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos ökas om det krävs för att lindra abstinenssymtom.
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Trots minskningen i buprenorfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningssymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

[a] 90% konfidensintervall om inget annat anges.
[b] 95% konfidensintervall.

Andra interaktioner*:* efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva provresultat för cannabinoider i urin hos icke-infekterade och hivinfekterade personer som erhållit efavirenz, har rapporterats med vissa screeningtester. Bekräftande testning med mer specifika metoder såsom gaskromatografi/masspektrometri rekommenderas i dessa fall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Antikonceptionsmedel för män och kvinnor

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt 4.5). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz.

Graviditet

Efavirenz ska inte användas under graviditet, såvida inte patientens kliniska tillstånd kräver sådan behandling. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in (se avsnitt 5.3).

Approved v1.0

Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrörsdefekt, inklusive meningomyelocele, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrörsdefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisproxilfumarat. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den gemensamma nämnaren är inte känd. Eftersom neuralrörsdefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter, avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret (APR, Antiretroviral Pregnancy Registry). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz som i hiv-negativ kontrollgrupp. Incidensen av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5 – 1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster till efavirenz-behandlade apor (se avsnitt 5.3).

Amning

Efavirenz har visats utsöndras i human modersmjölk. Det finns inte tillräcklig information gällande effekterna av efavirenz hos nyfödda/spädbarn. Risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning bör avbrytas under behandling med efavirenz. Det rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ska amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv.

Fertilitet

Effekten av efavirenz på hanars och honors fertilitet hos råtta har endast utvärderats vid dosexponeringar som är desamma eller lägre än de som uppnås hos människa när man ger rekommenderade doser av efavirenz. I dessa studier försämrade inte efavirenz parning eller fertilitet hos han- och honråttor (doser upp till 100 mg/kg, två gånger dagligen) och påverkade inte sperma eller avkomma hos behandlade hanråttor (doser upp till 200 mg, två gånger dagligen). Reproduktionsförmågan hos avkomma från honråttor som fått efavirenz påverkades inte.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efavirenz kan ge yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och/eller somnolens. Patienter bör instrueras att de bör undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller handha maskiner om de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5% av patienterna hudutslag (11,6%), yrsel (8,5%), illamående (8,0%), huvudvärk (5,7%) och trötthet (5,5%). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom. Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats

Approved v1.0

med efavirenz. Administrering av efavirenz tillsammans med mat kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen under långtidsbehandling med efavirenz har utvärderats i en kontrollerad klinisk studie (006) i vilken patienterna gavs antingen efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medianperiod 180 veckor), efavirenz + indinavir (n = 415, medianperiod 102 veckor) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medianperiod 76 veckor). Långtidsbehandling med efavirenz i denna studie förknippades inte med någon ny säkerhetsproblematik.

Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil. Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000) eller mycket sällsynta (< 1/10 000).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Metabolism och nutrition	
vanliga	hypertriglyceridemi*
mindre vanliga	hyperkolesterolemi*
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, *psykos*[‡], suicidförsök, suicidtankar
sällsynta	*vanföreställning*[‡‡], *neuros*[‡‡], *fullbordat självmord*[‡‡]*
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	*cerebellära koordinations- och balansrubbningar*[‡], störd uppmärksamhet (3,6%), yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, *tremor*[‡]
Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	*tinnitus*[‡], vertigo
Blodkärl	
mindre vanliga	*blodvallning*[‡]

Approved v1.0

Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
vanliga	förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)* förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)*
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	*leversvikt*[‡‡]*
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	*fotoallergisk dermatit*[‡]
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

*, [‡] ,[‡‡] Se avsnitt *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Information rörande övervakning efter godkännande

[‡]Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet, frekvenserna bestämdes dock utifrån data från 16 kliniska studier (n=3969).

[‡‡]Dessa biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av läkemedlet men rapporterades inte som läkemedelsrelaterade händelser för efavirenzbehandlade patienter i 16 kliniska studier. Frekvenskategorin "sällsynta" definierades enligt "Riktlinje gällande produktresumé (SmPC) (daterad september 2009)" baserat på ett övre uppskattat gränsvärde av det 95%-iga konfidensintervallet för 0 händelser givet antalet patienter som behandlats med efavirenz i dessa kliniska studier (n=3969).

Utslag

I kliniska studier fick 26% av patienterna, behandlade med 600 mg efavirenz, hudutslag jämfört med 17% av patienterna som behandlades i kontrollgrupper. Hudutslag ansågs behandlingsrelaterade hos 18% av patienterna behandlade med efavirenz. Svåra utslag förekom hos mindre än 1% av patienterna behandlade med efavirenz och 1,7% avbröt behandlingen på grund av utslag. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1%.

Approved v1.0

Utslagen är vanligen lindriga till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan åter sättas in hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

Erfarenheten av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med andra antiretrovirala medel i NNRTI-klassen är begränsad. Rapporterade fall av återkommande utslag efter byte från nevirapin- till efavirenzbehandling, primärt baserat på retrospektiv kohortdata från publicerad litteratur, varierar mellan 13% och 18%, vilket är jämförbart med antalet som observerats hos patienter behandlade med efavirenz i kliniska studier. (Se avsnitt 4.4).

Psykiska symtom

Allvarliga psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. I kontrollerade studier var frekvensen av specifika allvarliga psykiska händelser:

	Efavirenzregim (n=1008)	Kontrollregim (n=635)
- djup depression	1,6%	0,6%
- självmordstankar	0,6%	0,3%
- självmordsförsök utan dödlig utgång	0,4%	0%
- aggressivt beteende	0,4%	0,3%
- paranoida reaktioner	0,4%	0,3%
- maniska reaktioner	0,1%	0%

Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar med en frekvens av de ovanstående mellan 0,3% för maniska reaktioner till 2,0% för både djup depression och självmordstankar. Efter godkännandet av läkemedlet har det också förekommit rapporter om död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende.

Centralnervösa symtom

Frekvent rapporterade biverkningar i kliniska kontrollerade studier innefattade, men var inte begränsade till: yrsel, sömnlöshet, somnolens, nedsatt koncentrationsförmåga och onormal drömaktivitet. Centralnervösa symtom med måttlig till svår intensitet upplevdes av 19% (svår 2,0%) av patienterna jämfört med 9% (svår 1%) av patienterna som behandlades med kontrollregimer. I kliniska studier avbröt 2% av patienterna som behandlades med efavirenz behandlingen på grund av sådana symtom.

Centralnervösa symtom börjar vanligen under behandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2 - 4 veckorna. I en studie på icke-infekterade frivilliga var mediantid till debut av ett representativt centralnervöst symtom efter dosering 1 timme och median för duration var 3 timmar. Centralnervösa symtom kan inträffa oftare när efavirenz tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom och rekommenderas under behandlingens första veckor och till patienter med kvarstående symtom (se avsnitt 4.2). Minskning av dosen eller uppdelning av den dagliga dosen har inte visat sig ge någon fördel.

Analyser av långtidsdata visade att efter 24 veckors behandling var incidensen av nydebuterade centralnervösa symtom hos patienter behandlade med efavirenz generellt likartade med de i kontrollgruppen.

Leversvikt

Approved v1.0

Ett fåtal rapporter om leversvikt, efter godkännandet av läkemedlet, innefattande fall hos patienter utan tidigare leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer, karakteriserades av snabb utveckling som, i vissa fall, ledde till transplantation eller död.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Avvikande laboratorievärden

Leverenzymer: Förhöjningar av ASAT och ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iakttogs hos 3% av 1008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5-8% efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5% efter långtidsbehandling). Förhöjningar av GGT till mer än fem gånger över ULN iakttogs hos 4% av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5-2% av patienterna behandlade med kontrollregimer (7% av patienter behandlade med efavirenz och 3% av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1% av patienterna i varje behandlingsgrupp studien beroende på gall- eller leverproblem.

Amylas: I kliniska studier visade en subgrupp på 1008 patienter en asymtomatisk förhöjning av serumamylasnivå som var 1,5 gånger större än den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 10% av patienter behandlade med efavirenz och hos 6% av patienter behandlade med kontrollbehandling. Den kliniska betydelsen av asymtomatisk förhöjning av serumamylas är inte känd.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (59 av 182 (32 %) som behandlades med efavirenz) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 6 av 182 (3,3 %) av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas.

Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter: långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikroppositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13% av efavirenzbehandlade patienter och hos 7% av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre

Approved v1.0

gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20% av patienterna i efavirenz-grupperna och 7% av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3% av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2% av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Några patienter som oavsiktligt tagit 600 mg två gånger dagligen har rapporterat ökade centralnervösa symtom. En patient fick ofrivilliga muskelsammandragningar.

Behandling av överdosering med efavirenz bör bestå av allmänt understödjande åtgärder inkluderande kontroll av vitala tecken och observation av patientens kliniska status. Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta avlägsnandet av ej absorberat efavirenz. Det finns ingen specifik antidot mot en överdos av efavirenz. Eftersom efavirenz är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys i väsentlig grad avlägsnar signifikanta mängder från blodet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande. Icke nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas. ATC kod: J05AG03

Verkningsmekanism

Efavirenz är en NNRTI av hiv-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant hiv-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser (α, β, γ eller δ).

Antiviral aktivitet

Den koncentration av obundet efavirenz som krävs för 90 till 95% hämning av vild-typsisolat eller zidovudin-resistenta laboratorieodlade och kliniska isolat *in vitro* varierade mellan 0,46 till 6,8 nM i lymfoblastoida cell-linjer, perifera mononukleära blodceller (PBMC) och makrofag/monocyt-kulturer.

Resistens
Effekten av efavirenz i cellkulturer mot virala varianter med aminosyrasubstitutioner vid position 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyrasubstitutioner i proteas var jämförbar med de som sågs på vild-typstammar. De enstaka substitutioner som ledde till mest uttalad resistens mot efavirenz i cellkultur motsvarar en leucin-till-isoleucin-ändring vid position 100 (L100I, 17- till 22-faldig resistens) och en lysin-till-asparagin vid position 103 (K103N, 18- till 33-faldig resistens). Mer än 100-faldig nedsättning av känslighet observerades hos hiv-varianter som uttryckte K103N förutom andra aminosyrasubstitutioner i RT.

K103N var den oftast observerade RT-substitutionen i virala isolat från patienter som fick en signifikant reboundeffekt av virusmängden under kliniska studier av efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denna mutation observerades hos 90% av patienterna med virologisk svikt under behandling med efavirenz. Substitutioner vid RT-positioner 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 observerades också, men med lägre frekvens och ofta endast i kombination

Approved v1.0

med K103N. Mönstret för aminosyrasubstitutioner i RT associerade med resistens mot efavirenz var oberoende av andra antivirala läkemedel som användes i kombination med efavirenz.

Korsresistens

Korsresistensprofiler för efavirenz, nevirapin och delavirdin i cellkultur visade att K103N-substitutionen ger förlust av känslighet för alla tre NNRTI. Två av tre delavirdin-resistenta kliniska isolat som undersöktes var korsresistenta mot efavirenz och innehöll K103N-substitutionen. Ett tredje isolat som bar på en substitution vid position 236 av RT var inte korsresistent mot efavirenz.

Virala isolat tagna från PBMC hos patienter i kliniska studier med efavirenz, vilka visade belägg för behandlingssvikt (rebound av virusmängd) utvärderades med avseende på känslighet för NNRTI. Tretton isolat som tidigare karakteriserats som efavirenz-resistenta var också resistenta mot nevirapin och delavirdin. Fem av dessa NNRTI-resistenta isolat befanns ha K103N eller en valin-till-isoleucin-substitution vid position 108 (V108I) i RT. Tre av isolaten som testades efter behandlingssvikt med efavirenz var fortsatt känsliga för efavirenz i cellkultur och var också känsliga för nevirapin och delavirdin.

Risken för korsresistens mellan efavirenz och proteashämmare är låg på grund av de olika målenzymer som är inblandade. Risken för korsresistens mellan efavirenz och NRTI är låg på grund av att de har olika målbindningställen och olika verkningsmekanismer.

Kliniska effekter

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad hiv-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm^3, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

Två kontrollerade studier (006 och ACTG 364) med cirka ett års duration med efavirenz i kombination med NRTI och/eller proteashämmare, har visat en reduktion i virusmängd till under detektionsnivå och ökade CD4-lymfocyter hos tidigare obehandlade och hos NRTI-erfarna hiv-infekterade patienter. I 020 studien visades liknande effekt hos NRTI-erfarna patienter under 24 veckor. I dessa studier var dosen av efavirenz 600 mg en gång dagligen; dosen av indinavir var 1 000 mg var 8:e timme i kombination med efavirenz och 800 mg var 8:e timme vid användning utan efavirenz. Dosen av nelfinavir var 750 mg givet tre gånger dagligen. Standarddoser av NRTI givna var 12:e timme användes i samtliga av dessa studier.

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriteria vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärdet för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm^3 och medelvärdet för hiv-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 3. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapisvikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven hiv-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade hiv-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Approved v1.0

Tabell 2: Effektdata för studie 006

		Responsfrekvens (NC= F [a]) hiv-RNA i plasma		Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från *baseline* celler/mm [3] (S.E.M.) [c]
		< 400 kopior/ml (95% C.I. [b])	< 50 kopior/ml (95% C.I. [b])	
Behandlings regimer[d]	N	48 veckor	48 veckor	48 veckor
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12.3)

[a] NC= F, avbruten behandling = terapisvikt
[b] C.I., konfidensintervall
[c] S.E.M., medelvärdets standardavvikelse
[d] EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV; indinavir

Långtidsresultat av studie 006 (160 patienter fullgjorde studien med behandlingen EFV+IDV, 196 patienter med EFV+ZDV+3TC och 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) vid 168 veckor antyder varaktigt svar vad gäller andelen patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml, hiv-RNA < 50 kopior/ml och vad gäller genomsnittlig förändring från ingångsvärdet av CD4 cellantal.

Effektdata för studierna ACTG 364 och 020 visas i tabell 4. Till studie ACTG 364 rekryterades 196 patienter som hade behandlats med NRTI men inte med PI eller NNRTI. Till studie 020 rekryterades 327 patienter som hade behandlats med NRTI men inte med PI eller NNRTI. Läkare var tillåtna att ändra sina patienters NRTI-behandling vid påbörjad studie. Responsfrekvensen var högst hos de patienter som bytte NRTI-behandling.

Tabell 3: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

		Responsfrekvens (NC = F[a]) hiv-RNA i plasma				Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid *baseline*	
Studienummer/ Behandlings-Regimer[b]	n	%	(95% C.I.[c])	%	(95% C.I.)	celler/ mm^3	(S.E.M.[d])
Studie ACTG 364 48 veckor		< 500 kopior/ml		< 50 kopior/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 veckor		< 400 kopior/ml		< 50 kopior/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, avbruten behandling = terapisvikt
[b]EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir
[c]C.I, konfidensintervall för andel patienter med svar
[d]S.E.M., medelvärdets standardavvikelse.
---, ej utfört

Approved v1.0

Pediatrisk population

Studie AI266922 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för SUSTIVA i kombination med didanosin och emtricitabin hos antiretroviralnaiva och antiretroviralerfarna pediatriska patienter. Trettiosju patienter i åldern 3 månader till 6 år (i genomsnitt 0,7 år) behandlades med SUSTIVA. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1 RNA 5,88 $\log_{10}$ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler var 1 144 celler/mm^3 och medelvärdet för andelen CD4+ 25 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 132 veckor; 27 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 57 % (21/37) respektive 46 % (17/37). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckor var 215 celler/mm^3 och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 6 %.

Studien PACTG 1021 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för SUSTIVA i kombination med didanosin och emtricitabin hos pediatriska patienter som var antiretroviralnaiva. Fyrtiotre patienter i åldern 3 månader till 21 år (i genomsnitt 9,6 år) doserades med SUSTIVA. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1 RNA 4,8 $\log_{10}$ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 367 celler/mm^3 och medelvärdet för andelen CD4+ 18 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 181 veckor; 16 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 77 % (33/43) respektive 70 % (30/43). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+-celler vid 48 veckors behandling var 238 celler/mm^3 och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 13 %.

Studien PACTG 382 var en öppen studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet för SUSTIVA i kombination med nelfinavir och en NRTI hos antiretroviralnaiva och NRTI-erfarna pediatriska patienter. Etthundratvå patienter i åldern 3 månader till 16 år (i genomsnitt 5,7 år) behandlades med SUSTIVA. Åttiosju procent av patienterna hade fått tidigare antiretroviral behandling. Vid terapistart var medelvärdet för plasmanivåer hiv-1 RNA 4,57 $\log_{10}$ kopior/ml, medelvärdet för antalet CD4+-celler 755 celler/mm^3 och medelvärdet för andelen CD4+ 30 %. Den genomsnittliga tiden med studiebehandling var 118 veckor; 25 % av patienterna avbröt studiebehandlingen före Vecka 48. Med en ITT-analys var de totala andelarna patienter med hiv-RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml vid Vecka 48 57 % (58/102) respektive 43 % (44/102). Den genomsnittliga ökningen från terapistart i antalet CD4+ vid 48 veckors behandling var 128 celler/mm^3 och den genomsnittliga ökningen i andelen CD4+ var 5 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mximal plasmakoncentration för efavirenz på 1,6 - 9,1 µM uppnåddes 5 timmar efter tillförsel av perorala engångsdoser på 100 mg till 1 600 mg till icke-infekterade frivilliga. Dosrelaterade ökningar i C_{max} och AUC sågs för doser upp till 1 600 mg. Ökningarna var mindre än proportionella, vilket tyder på minskad absorption vid högre doser. Tiden till maximal plasmakoncentration (3 - 5 timmar) ändrades inte vid multipeldosering och steady-state plasmakoncentrationer uppnåddes inom 6 - 7 dagar.

Hos hiv-infekterade patienter var genomsnittlig C_{max}, genomsnittlig C_{min} och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C_{max} 12,9 ± 3.7µM (29%) [genomsnitt ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} 5,6 ± 3.2 µM (57%) och AUC 184 ± 73 µM · timme (40%).

Påverkan av mat

Approved v1.0

Hos oinfekterade frivilliga ökade AUC och C_{max} efter en engångsdos om 600 mg efavirenz filmdragerade tabletter med 28% (90% konfidensintervall: 22 - 33%) respektive 79% (90% konfidensintervall: 58 - 102%) då den gavs med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta (se avsnitt 4.4).

Distribution

Efavirenz är höggradigt bundet (cirka 99,5 - 99,75%) till humana plasmaproteiner, företrädesvis albumin. Hos hiv-1-infekterade patienter (n = 9) som fick efavirenz 200 till 600 mg en gång dagligen i minst en månad var koncentrationen i cerebrospinalvätskan mellan 0,26 till 1,19% (genomsnitt 0,69%) av motsvarande plasmakoncentration. Detta förhållande är ungefär 3-falt högre än den icke proteinbundna (fria) fraktionen av efavirenz i plasma.

Metabolism

Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av cytokrom P450-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är så gott som inaktiva mot hiv-1. *In vitro*-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isoenzymer som huvudsakligen står för efavirenzmetabolismen, och att efavirenz hämmar P450-isoenzymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro* studier hämmade efavirenz inte CYP2E1 och hämmade CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över de som erhölls kliniskt.

Efavirenz plasmakoncentration kan öka hos patienter med homozygot G516T, den genetiska varianten av isoenzym CYP2B6. Den kliniska innebörden av ett sådant samband är okänd. Risken för en ökad frekvens samt allvarlighetsgrad av efavirenzrelaterade biverkningar kan dock inte uteslutas.

Efavirenz har visat sig inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism vilket kan vara kliniskt relevant för vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42% lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos (se nedan). Efavirenz har även visat sig inducera UGT1A1. Exponering av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskar i närvaro av efavirenz (se avsnitt 4.5, tabell 2).
Även om in vitro data tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, finns motsägande rapporter med både ökad och minskad exponering av substrat till dessa enzymer när de ges tillsammans med efavirenz in vivo. Nettoeffekten när det ges i kombination är inte klarlagd.

Eliminering

Efavirenz har en relativt lång terminal halveringstid på åtminstone52 timmar efter engångsdos och 40 - 55 timmar efter multipla doser. Cirka 14 - 34% av en radiomärkt dos av efavirenz återfanns i urinen och mindre än 1% av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat efavirenz.

Nedsatt leverfunktion

I en endosstudie fördubblades halveringstiden hos den enda patient med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C), vilket tyder på möjligheten av en mycket högre ackumuleringsgrad. En flerdosstudie visade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A) jämfört med kontrollgruppen. Det fanns inte tillräckliga data för att kunna bestämma om måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B eller C) påverkar farmakokinetiken för efavirenz.

Kön, ras, äldre

Trots att begränsade data tyder på att kvinnor liksom patienter från Asien och Stillahavs-området kan exponeras i högre grad för efavirenz, verkar toleransen inte vara lägre för efavirenz. Farmakokinetiska studier har inte gjorts på äldre.

Approved v1.0

Pediatrisk population

De farmakokinetiska parametrarna för efavirenz vid steady-state hos pediatriska patienter förutsågs genom en populationsbaserad farmakokinetisk modell och sammanfattas i Tabell 4 genom viktintervall som motsvarar de rekommenderade doserna.

Tabell 4: Förväntad steady-state-farmakokinetik för efavirenz (kapslar/kapselinnehåll) hos hiv-infekterade pediatriska patienter

Kroppsvikt	Dos	Genomsnittligt $AUC_{(0-24)}$ µM·h	Genomsnittligt C_{max} µg/ml	Genomsnittligt C_{min} µg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

Efavirenz inducerade fetala resorptioner hos råttor. Missbildningar observerades hos 3 av 20 foster/nyfödda från efavirenzbehandlade cynomolgus-apor som gavs doser som resulterade i plasmakoncentrationer av efavirenz jämförbara med de som erhållits hos människa. Anencefali och unilateral anoftalmi med sekundär förstoring av tungan observerades hos ett foster, mikrooftalmi hos ett annat foster och kluven gom hos ett tredje foster. Inga missbildningar observerades hos foster från efavirenzbehandlade råttor och kaniner.

Biliär hyperplasi observerades hos cynomolgusapor som gavs efavirenz i ≥ 1 år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människor som givits den rekommenderade dosen. Den biliära hyperplasin tillbakabildades när medicineringen upphörde. Biliär fibros har observerats hos råttor. Kortvariga krampanfall observerades hos några apor som fick efavirenz i ≥ 1 år, vid doser som gav AUC-värden i plasma 4-13-faldigt högre än de hos människa som givits den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Karcinogenicitetsstudier visade en ökad incidens av lever- och lungtumörer hos honmöss men inte hos hanmöss. Mekanismen bakom tumörbildning och den potentiella relevansen för människa är okända.

Karcinogenicitetsstudier hos hanmöss, han- och honråttor var negativa. Då den karcinogena potentialen hos människa är okänd, antyder dessa data att den kliniska nyttan av efavirenz uppväger den potentiella karcinogena risken för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Kroskarmellosnatrium
Mikrokristallin cellulosa
Natriumlaurilsulfat

Approved v1.0

Hydroxipropylcellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdragering
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Gul järnoxid (E172)
Karnaubavax

Bläcktryck
Hypromellos (E464)
Propylenglykol
Koschenill-karminsyra (E120)
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burkar med barnsäkert polypropenlock. Burk med 30 filmdragerade tabletter i en ytterkartong.
Förpackningar med 30 x 1 eller multipack med 90
(3 förpackningar med 30 x 1) filmdragerade tabletter i aluminium/PVC perforerade endosblister.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/008 - burk
EU/1/99/110/009 - blister
EU/1/99/110/010 - blister

Approved v1.0

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 maj 1999
Datum för den senaste förnyelsen: 23 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

Approved v1.0

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Approved v1.0

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Free Zone, Shannon Industrial Estate, Co. Clare
Irland

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och –åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Approved v1.0

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Approved v1.0

A. MÄRKNING

Approved v1.0

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH FLASKEETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
efavirenz

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS (ER)

Varje hård kapsel innehåller: efavirenz 50 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kapseln innehåller: laktosmonohydrat, Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Approved v1.0

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 50 mg

Approved v1.0

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH FLASKEETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
efavirenz

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller: efavirenz 100 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kapseln innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Approved v1.0

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 100 mg

Approved V1.0

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN,

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH FLASKEETIKETT
TEXT PÅ YTTERKARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
efavirenz

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller: efavirenz 200 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kapseln innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

90 kapslar, hårda: burk
42 x 1 kapslar hårda: blister

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Approved v1.0

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/003 - burk
EU/1/99/110/004 - blister

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 200 mg

Approved v1.0

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

TEXT PÅ BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
efavirenz

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Approved v1.0

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH FLASKEETIKETT
TEXT PÅ YTTERKARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter
efavirenz

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller: efavirenz 600 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletten innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Burk:
30 filmdragerade tabletter

Blister:
30 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Approved v1.0

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Burk:
EU/1/99/110/008

Blister:
EU/1/99/110/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 600 mg

Approved V1.0

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERKARTONG BLISTER MULTIPACK (INKLUSIVE BLÅ ASK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter
efavirenz

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller: efavirenz 600 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletten innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipack: 90 (3 förpackningar med 30 x 1) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Approved v1.0

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 600 mg

Approved V1.0

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNING

KARTONGTEXT FÖR MELLANLIGGANDE BLISTERFÖRPACKNING, DEL AV ETT MULTIPACK (UTAN BLÅ ASK)
30 X 1 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerad tablett
efavirenz

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller: efavirenz 600 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletten innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 x 1 filmdragerade tabletter
Del av multipack med tre askar som vardera innehåller 30 x 1 filmdragerade tabletter. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedel före användning
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara utom räck- och synhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Approved v1.0

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 600 mg

Approved V1.0

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

TEXT PÅ BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerad tablett
efavirenz

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

Approved V1.0

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad SUSTIVAär och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA
3. Hur du tar SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVAska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SUSTIVAär och vad det används för

SUSTIVA, som innehåller den aktiva substansen efavirenz, tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (hiv)-**infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet. Läkemedlet används av vuxna, ungdomar och barn som är 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg.
Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en hiv-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel minskar virusmängden i blodet. Detta stärker ditt immunförsvar och minskar risken för att utveckla sjukdom som är kopplad till hiv-infektion.

2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA

Ta inte SUSTIVA
- **om du är allergisk** mot efavirenz eller något annat innehållsämne i SUSTIVA (anges i avsnitt 6). Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.

- **om du har en svår leversjukdom**

- **om du samtidigt använder något av** följande läkemedel:
  - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
  - **bepridil** (för behandling av hjärtsjukdom)
  - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
  - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
  - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
  - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
  - **johannesört** *(Hypericum perforatum)* (ett naturläkemedel mot depression och oro)

Approved v1.0

Om du tar något av dessa läkemedel, meddela din läkare snarast. Om dessa läkemedel tas tillsammans med SUSTIVA kan de ge allvarliga och/eller livshotande biverkningar eller minska eller ta bort effekten av SUSTIVA.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar SUSTIVA.

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot hiv-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.

- **Du kan fortfarande smitta med hiv** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot hiv-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv.

- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.

- **Tala om för din läkare:**

  – **om du tidigare haft en psykisk sjukdom,** som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

  – **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.

  – **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Ta inte SUSTIVA*).

- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**

  – **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.

  – **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.

  – **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring av kroppens immunsvar, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner

Approved v1.0

som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

– **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Barn och ungdomar
SUSTIVA rekommenderas inte till barn som är yngre än 3 månader eller väger mindre än 3,5 kg eftersom läkemedlet inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.

Andra läkemedel och SUSTIVA
Du får inte ta SUSTIVAtillsammans med vissa läkemedel. Dessa finns angivna i början av avsnitt 2, under Ta inte SUSTIVA. Detta gäller för vissa vanliga läkemedel och naturläkemedel (johannesört) som kan orsaka allvarlig interaktion (växelverkan).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

SUSTIVA kan interagera med andra läkemedel, inklusive naturläkemedel såsom extrakt av *Ginkgo biloba*. Det innebär att mängden SUSTIVA eller annat läkemedel i blodet kan påverkas. Detta kan innebära att läkemedlens effekt minskas eller uteblir eller att biverkningar kan bli värre. I vissa fall behöver läkaren därför ändra doseringen eller mäta läkemedelshalten i blodet. **Det är viktigt att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:**

- **Andra läkemedel mot hiv-infektion:**
  - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren.
  - maravirok
  - kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir bör inte tas tillsammans med SUSTIVA om inte detta rekommenderats av din läkare eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.

- **Läkemedel som används för behandling av infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.

- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.

Approved v1.0

- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
  - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
  - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.

- **Läkemedel som används för behandling av malaria:**
  - aretmeter/lumefantrin: SUSTIVA kan minska mängden aretmeter/lumefantrine i ditt blod.
  - atovakvon/proguanil: SUSTIVA kan minska mängden atovakvon/proguanil i ditt blod.

- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.

- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.

- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.

- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.

- **Bupropion** (ett läkemedel för behandling av depression eller som hjälp att sluta röka): läkaren kan behöva ändra doseringen av bupropion.

- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare vilket är läkemedel som vanligen används vid högt blodtryck eller hjärtbesvär):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.

- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvarshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.

- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t ex Depo-Provera) eller p-stav (t ex Nexplanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet, amning och fertilitet). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.

- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin eller acenokumarol.

- **Extrakt av *Ginkgo biloba*** (naturläkemedel).

SUSTIVA med mat och dryck
Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna. Grapefruktjuice bör undvikas vid användning av SUSTIVA.

Approved v1.0

Graviditet, och amning
Kvinnor bör inte bli gravida under pågående behandling med SUSTIVA **och under 12 veckor därefter.** Din läkare kan begära att du gör ett graviditetstest för att vara säker på att du inte är gravid innan behandling med SUSTIVA påbörjas.

Om du riskerar att bli gravid under tiden du får SUSTIVA, behöver du använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (till exempel kondom) tillsammans med andra preventivmetoder såsom tabletter (p-piller) eller andra hormonella preventivmedel (till exempel p-stav, p-spruta). Efavirenz kan finnas kvar i ditt blod en tid efter avslutad behandling. Därför bör du fortsätta använda preventivmedel, såsom beskrivits ovan, under 12 veckor efter sista dosen SUSTIVA.

Tala genast om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du är gravid ska du ta SUSTIVA bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Allvarliga fosterskador har setts hos ofödda djur och hos spädbarn till kvinnor som fått behandling med efavirenz eller ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under graviditet. Om du har tagit SUSTIVA eller kombinationstabletten som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under din graviditet, kan din läkare behöva ta regelbundna blodprover och andra diagnostiska tester för att följa utvecklingen hos ditt barn.

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner
SUSTIVA innehåller efavirenz och kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och dåsighet. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

SUSTIVA innehåller laktos i varje daglig dos om 600 mg.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du SUSTIVA

Ta alltid SUSTIVAdetta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas se Andra läkemedel och SUSTIVA).
- SUSTIVA tas via munnen. SUSTIVA rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsighet). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- Kapseln bör sväljas hel tillsammans med vatten.
- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av hiv. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

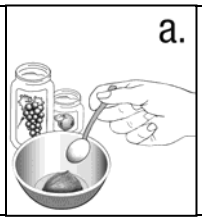
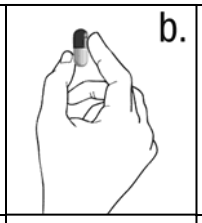
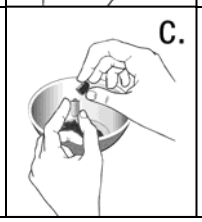
Användning för barn och ungdomar
- SUSTIVA 50 mg hårda kapslar kan ges till barn och ungdomar 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg som kan svälja kapslarna. Eventuellt kan man öppna kapseln och ge innehållet med en liten mängd mat till barn som inte kan svälja den hårda kapseln.
- Dosen för barn och ungdomar beräknas efter kroppsvikt och tas en gång dagligen enligt nedanstående tabell:

Approved v1.0

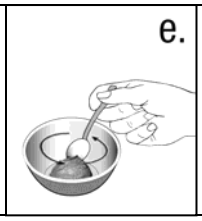
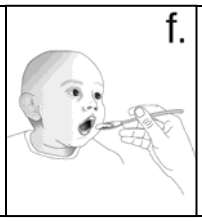
Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dose (mg)	Antal kapslar eller tabletter och styrka som ska administreras
3,5 - < 5	100	en 100 mg kapsel
5 - < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5 - < 15	200	en 200 mg kapsel
15 - < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 - < 25	300	tre 100 mg kapslar
25 - < 32,5	350	tre 100 mg kapslar + en 50 mg kapsel
32,5 - < 40	400	två 200 mg kapslar
≥ 40	600	en 600 mg tablet ELLER tre 200 mg kapslar

För barn som inte kan klara av att svälja kapslarna kan läkaren rekommendera att öppna den hårda kapseln och blanda innehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) mat (t.ex.yoghurt). Kapslarna måste öppnas försiktigt så att innehållet inte spills eller försvinner ut i luften. Håll kapseln med locket uppåt och dra locket från kapselns kropp. Använd en liten behållare för att blanda. Ge blandningen till barnet så snart som möjligt, men inte senare än 30 minuter efter att den blandats. Se till att barnet äter hela blandningen av mat och kapselinnehåll. Tillsätt ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) mat till den tomma blandningsbehållaren, rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i behållaren och se till att barnet äter hela blandningen igen. Barnet ska inte ges någon ytterligare mat på 2 timmar. Läkaren kan också rekommendera denna metod att ta Sustiva för vuxna som inte klarar av att svälja kapslar.

Anvisningar för metoden där kapselinnehållet strös ut:

1	Undvik att ge den dagliga dosen SUSTIVA inom 1 timme efter matning eller måltid.	
2	Tvätta och torka händerna före och efter beredning av kapselinnehållet.	
3	Välj mjuk kost som barnet tycker om. Exempel på mjuk kost är äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning. I en smakstudie med vuxna fick SUSTIVA blandat med vindruvssylt det högsta omdömet.	
4	Placera 1-2 teskedar mat i ett litet kärl (bild a).	
5	**SUSTIVA-kapslarna ska öppnas försiktigt över matkärlet**, enligt beskrivningen i steg 6-7, **så att innehållet inte spills ut**.	
6	Håll händerna ovanför behållaren och greppa kapseln med locket uppåt (se bild b).	
7	Dra försiktigt av locket från kapseln (bild c).	

Approved V1.0

8	Strö ut kapselinnehållet över maten (bild d).	
9	Om den dagliga dosen består av mer än en kapsel ska steg 5-8 upprepas för varje kapsel. **Lägg inte** till mer mat.	
10	Blanda kapselinnehållet med maten (bild e).	
Steg 11-14 måste slutföras inom 30 minuter efter blandningen:		
11	Ge barnet blandningen med mat och kapselinnehåll, och se till att barnet äter upp allt (bild f).	
12	Lägg ytterligare litet grand (cirka 2 teskedar) av maten i det tomma blandningskärlet (bild a).	
13	Rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i kärlet (bild e).	
14	Låt barnet äta upp allt igen (bild f).	
15	**Vänta 2 timmar innan du ger barnet mat igen.**	

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA
Om du har tagit för mycket SUSTIVA, kontakta din läkare eller närmsta akutmottagning för att få råd. Ha med dig läkemedelsförpackningen så du kan redogöra för vad du tagit.

Om du har glömt att ta SUSTIVA
Försök att inte glömma någon dos. **Om du glömmer ta en dos**, ta nästa dos så snart som möjligt, men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du behöver hjälp med att planera när det är bäst att ta din medicin, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta SUSTIVA
När dina SUSTIVA-kapslar börjar ta slut, ska du se till att få fler från din läkare eller apotekspersonal. Detta är mycket viktigt eftersom virusmängden kan börja öka så snart man slutar ta medicinen, även om det bara gäller en kort tid. Viruset kan då bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan SUSTIVA orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att säga om vissa av de oönskade effekterna orsakats av SUSTIVA, av andra läkemedel du tar samtidigt eller av själva hiv-sjukdomen.

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

De mest påfallande biverkningarna som rapporterats för SUSTIVA i kombination med andra läkemedel mot hiv är hudutslag och symtom från centrala nervsystemet.

Approved v1.0

Kontakta alltid din läkare om du får utslag, eftersom en del utslag kan bli svåra. I de flesta fall försvinner hudutslagen utan att man behöver ändra behandlingen med SUSTIVA. Utslag är vanligare hos barn än hos vuxna som behandlas med SUSTIVA.

Symtomen från centrala nervsystemet brukar uppträda i början av behandlingen, men minskar vanligen under de första veckorna. I en studie uppträdde ofta symtom från centrala nervsystemet under de första 1 – 3 timmarna efter en dos. Om du är påverkad av symtomen, kan din läkare föreslå att du tar SUSTIVA vid sänggåendet och på fastande mage. Vissa patienter kan få allvarligare symtom som påverkar humöret eller förmågan att tänka klart. Några patienter har begått självmord. Problemen har en tendens att oftare inträffa hos dem som tidigare haft psykiska sjukdomar. Tala alltid omedelbart om för din läkare om du får dessa symtom eller andra biverkningar när du tar SUSTIVA.

Berätta för din läkare om du upplever några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- hudutslag

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet, koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärta, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- ångest, känsla av nedstämdhet

Tester kan visa:
- förhöjda leverenzymer i blodet
- förhöjda triglycerider (fettsyror) i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män
- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknat av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- visslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Tester kan visa:
- förhöjt kolesterol i blodet

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom.
- oförklarlig ångestkänsla som inte förknippas med hallucinationer men med eventuella svårigheter att tänka klart eller förnuftigt
- självmord.

Rapportering av biverkningar

Approved v1.0

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SUSTIVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastarläkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje SUSTIVA hård kapsel innehåller 50 mg av den aktiva substansen efavirenz.
- Övriga innehållsämnen i pulvret i den hårda kapseln är: natriumlaurilsulfat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat och natriumstärkelseglykolat.
- Kapselhöljet innehåller: gelatin, natriumlaurilsulfat, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171) och kiseldioxid (E551).
- Kapslarna är tryckta med bläck som innehåller koschenillkarminsyra (E120), indigokarmin (E132) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
SUSTIVA 50 mg hårda kapslar levereras i burkar med 30 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

Tillverkare
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Approved v1.0

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak @merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France
Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Approved v1.0

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak @merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: http://www.ema.europa.eu

Approved v1.0

Bipacksedel: Information till användaren

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA
3. Hur du tar SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för

SUSTIVA, som innehåller den aktiva substansen efavirenz, tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (hiv)-**infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet. Läkemedlet används av vuxna, ungdomar och barn som är 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg.
Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en hiv-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel minskar virusmängden i blodet. Detta stärker ditt immunförsvar och minskar risken för att utveckla sjukdom som är kopplad till hiv-infektion.

2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA

Ta inte SUSTIVA
- **om du är allergisk** mot efavirenz eller något annat innehållsämne i SUSTIVA (anges i avsnitt 6). Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.

- **om du har en svår leversjukdom**

- **om du samtidigt använder något av** följande läkemedel:
  - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
  - **bepridil** (för behandling av hjärtsjukdom)
  - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
  - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
  - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
  - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
  - **johannesört** *(Hypericum perforatum)* (ett naturläkemedel mot depression och oro)

Approved v1.0

Om du tar något av dessa läkemedel, meddela din läkare snarast. Om dessa läkemedel tas tillsammans med SUSTIVA kan de ge allvarliga och/eller livshotande biverkningar eller minska eller ta bort effekten av SUSTIVA.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot hiv-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.

- **Du kan fortfarande smitta med hiv** när du tar detta läkemedel, även om risken minskar vid effektiv antiretroviral behandling. Tala med din läkare om vad du ska göra för att undvika att smitta andra människor. Detta läkemedel är inte något botemedel mot hiv-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv.

- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.

- **Tala om för din läkare:**

  – **om du tidigare haft en psykisk sjukdom,** som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

  – **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.

  – **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Ta inte SUSTIVA*).

- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**

  – **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.

  – **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.

  – **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring av kroppens immunsvar, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner

Approved v1.0

som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

– **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Barn och ungdomar
SUSTIVA rekommenderas inte till barn som är yngre än 3 månader eller väger mindre än3,5 kg eftersom läkemedlet inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.).

Andra läkemedel och SUSTIVA
Du får inte ta SUSTIVA tillsammans med vissa läkemedel. Dessa finns angivna i början av avsnitt 2, under Ta inte SUSTIVA. Detta gäller för vissa vanliga läkemedel och naturläkemedel (johannesört) som kan orsaka allvarlig interaktion (växelverkan).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

SUSTIVA kan interagera med andra läkemedel, inklusive naturläkemedel såsom extrakt av *Ginkgo biloba*. Det innebär att mängden SUSTIVA eller annat läkemedel i blodet kan påverkas. Detta kan innebära att läkemedlens effekt minskas eller uteblir eller att biverkningar kan bli värre. I vissa fall behöver läkaren därför ändra doseringen eller mäta läkemedelshalten i blodet. **Det är viktigt att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:**

- **Andra läkemedel mot hiv-infektion:**
  - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren.
  - maravirok
  - kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir bör inte tas tillsammans med SUSTIVA om inte detta rekommenderats av din läkare eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.

- **Läkemedel som används för behandling av infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.

- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.

Approved v1.0

- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
  - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
  - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.

- **Läkemedel som används för behandling av malaria:**
  - aretmeter/lumefantrin: SUSTIVA kan minska mängden aretmeter/lumefantrine i ditt blod.
  - atovakvon/proguanil: SUSTIVA kan minska mängden atovakvon/proguanil i ditt blod.

- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.

- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.

- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.

- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.

- **Bupropion** (ett läkemedel för behandling av depression eller som hjälp att sluta röka): läkaren kan behöva ändra doseringen av bupropion.

- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare vilket är läkemedel som vanligen används vid högt blodtryck eller hjärtbesvär):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.

- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvarshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.

- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t ex Depo-Provera) eller p-stav (t ex Nexplanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet, amning och fertilitet). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.

- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin eller acenokumarol.

- **Extrakt av *Ginkgo biloba*** (naturläkemedel).

SUSTIVA med mat och dryck
Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna. Grapefruktjuice bör undvikas vid användning av SUSTIVA.

Approved v1.0

Graviditet och amning
Kvinnor bör inte bli gravida under pågående behandling med SUSTIVA och **under 12 veckor därefter.** Din läkare kan begära att du gör ett graviditetstest för att vara säker på att du inte är gravid innan behandling med SUSTIVA påbörjas.

Om du riskerar att bli gravid under tiden du får SUSTIVA, behöver du använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (till exempel kondom) tillsammans med andra preventivmetoder såsom tabletter (p-piller) eller andra hormonella preventivmedel (till exempel p-stav, p-spruta). Efavirenz kan finnas kvar i ditt blod en tid efter avslutad behandling. Därför bör du fortsätta använda preventivmedel, såsom beskrivits ovan, under 12 veckor efter sista dosen SUSTIVA.

Tala genast om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du är gravid ska du ta SUSTIVA bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Allvarliga fosterskador har setts hos ofödda djur och hos spädbarn till kvinnor som fått behandling med efavirenz eller ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under graviditet. Om du har tagit SUSTIVA eller kombinationstabletten som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under din graviditet, kan din läkare behöva ta regelbundna blodprover och andra diagnostiska tester för att följa utvecklingen hos ditt barn.

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner
SUSTIVA innehåller efavirenz och kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och dåsighet. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

SUSTIVA innehåller laktos i varje daglig dos om 600 mg.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar SUSTIVA

Ta alltid SUSTIVAdetta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas (se Andra läkemedel och SUSTIVA).
- SUSTIVA tas via munnen. SUSTIVA rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsighet). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- Kapseln bör sväljas hel tillsammans med vatten.
- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av hiv. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

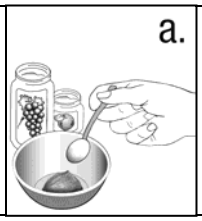
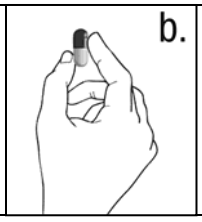
Användning för barn och ungdomar
- SUSTIVA 100 mg hårda kapslar kan ges till barn och ungdomar 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg som kan svälja kapslarna. Eventuellt kan man öppna kapseln och ge innehållet med en liten mängd mat till barn som inte kan svälja den hårda kapseln.
- Dosen för barn och ungdomar beräknas efter kroppsvikt och tas en gång dagligen enligt nedanstående tabell:

Approved v1.0

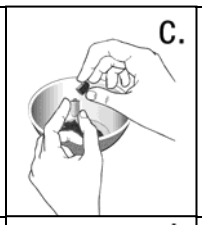
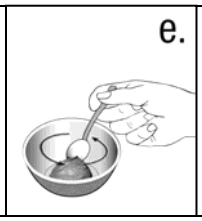
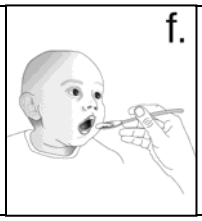
Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dose (mg)	Antal kapslar eller tabletter och styrka som ska administreras
3,5 - < 5	100	en 100 mg kapsel
5 - < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5 - < 15	200	en 200 mg kapsel
15 - < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 - < 25	300	tre 100 mg kapslar
25 - < 32,5	350	tre 100 mg kapslar + en 50 mg kapsel
32,5 - < 40	400	två 200 mg kapslar
≥ 40	600	en 600 mg tablett ELLER tre 200 mg kapslar

För barn som inte kan klara av att svälja kapslarna kan läkaren rekommendera att öppna den hårda kapseln och blanda innehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) mat (t.ex.youghurt). Kapslarna måste öppnas försiktigt så att innehållet inte spills eller försvinner ut i luften. Håll kapseln med locket uppåt och dra locket från kapselns kropp. Använd en liten behållare för att blanda. Ge blandningen till barnet så snart som möjligt, men inte senare än 30 minuter efter att den blandats. Se till att barnet äter hela blandningen av mat och kapselinnehåll. Tillsätt ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) mat till den tomma blandningsbehållaren, rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i behållaren och se till att barnet äter hela blandningen igen. Barnet ska inte ges någon ytterligare mat på 2 timmar. Läkaren kan också rekommendera denna metod att ta SUSTIVA för vuxna som inte klarar av att svälja kapslar.

Anvisningar för metoden där kapselinnehållet strös ut:

1	Undvik att ge den dagliga dosen SUSTIVA inom 1 timme efter matning eller måltid.	
2	Tvätta och torka händerna före och efter beredning av kapselinnehållet.	
3	Välj mjuk kost som barnet tycker om. Exempel på mjuk kost är äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning. I en smakstudie med vuxna fick SUSTIVA blandat med vindruvssylt det högsta omdömet.	
4	Placera 1-2 teskedar mat i ett litet kärl (bild a).	
5	**SUSTIVA-kapslarna ska öppnas försiktigt över matkärlet**, enligt beskrivningen i steg 6-7, **så att innehållet inte spills ut**.	
6	Håll händerna ovanför behållaren och greppa kapseln med locket uppåt (se bild b).	

Approved v1.0

7	Dra försiktigt av locket från kapseln (bild c).	
8	Strö ut kapselinnehållet över maten (bild d).	
9	Om den dagliga dosen består av mer än en kapsel ska steg 5-8 upprepas för varje kapsel. **Lägg inte** till mer mat.	
10	Blanda kapselinnehållet med maten (bild e).	
Steg 11-14 måste slutföras inom 30 minuter efter blandningen:		
11	Ge barnet blandningen med mat och kapselinnehåll, och se till att barnet äter upp allt (bild f).	
12	Lägg ytterligare litet grand (cirka 2 teskedar) av maten i det tomma blandningskärlet (bild a).	
13	Rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i kärlet (bild e).	
14	Låt barnet äta upp allt igen (bild f).	
15	**Vänta 2 timmar innan du ger barnet mat igen.**	

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA
Om du har tagit för mycket SUSTIVA, kontakta din läkare eller närmsta akutmottagning för att få råd. Ha med dig läkemedelsförpackningen så du kan redogöra för vad du tagit.

Om du har glömt att ta SUSTIVA
Försök att inte glömma någon dos. **Om du glömmer ta en dos**, ta nästa dos så snart som möjligt, men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du behöver hjälp med att planera när det är bäst att ta din medicin, fråga din doktor eller farmaceut.

Om du slutar att ta SUSTIVA
När dina SUSTIVA-kapslar börjar ta slut, ska du se till att få fler från din doktor eller farmaceut. Detta är mycket viktigt eftersom virusmängden kan börja öka så snart man slutar ta medicinen, även om det bara gäller en kort tid. Viruset kan då bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan SUSTIVA orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att säga om vissa av de oönskade effekterna orsakats av SUSTIVA, av andra läkemedel du tar samtidigt eller av själva hiv-sjukdomen.

Approved v1.0

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

De mest påfallande biverkningarna som rapporterats för SUSTIVA i kombination med andra läkemedel mot hiv är hudutslag och symtom från centrala nervsystemet.

Kontakta alltid din läkare om du får utslag, eftersom en del utslag kan bli svåra. I de flesta fall försvinner hudutslagen utan att man behöver ändra behandlingen med SUSTIVA. Utslag är vanligare hos barn än hos vuxna som behandlas med SUSTIVA.

Symtomen från centrala nervsystemet brukar uppträda i början av behandlingen, men minskar vanligen under de första veckorna. I en studie uppträdde ofta symtom från centrala nervsystemet under de första 1 – 3 timmarna efter en dos. Om du är påverkad av symtomen, kan din läkare föreslå att du tar SUSTIVA vid sänggåendet och på fastande mage. Vissa patienter kan få allvarligare symtom som påverkar humöret eller förmågan att tänka klart. Några patienter har begått självmord. Problemen har en tendens att oftare inträffa hos dem som tidigare haft psykiska sjukdomar. Tala alltid omedelbart om för din läkare om du får dessa symtom eller andra biverkningar när du tar SUSTIVA.

Berätta för din läkare om du upplever några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- hudutslag

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet, koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärta, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- ångest, känsla av nedstämdhet

Tester kan visa:
- förhöjda leverenzymer i blodet
- förhöjda triglycerider (fettsyror) i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män
- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknat av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- visslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Tester kan visa:
- förhöjt kolesterol i blodet

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus

Approved v1.0

- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom.
- oförklarlig ångestkänsla som inte förknippas med hallucinationer men med eventuella svårigheter att tänka klart eller förnuftigt
- självmord.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SUSTIVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje SUSTIVA hård kapsel innehåller 100 mg av den aktiva substansen efavirenz.
- Övriga innehållsämnen i pulvret i den hårda kapseln är: natriumlaurilsulfat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat och natriumstärkelseglykolat.
- Kapselhöljet innehåller: gelatin, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171) och kiseldioxid (E551).
- Kapslarna är tryckta med bläck som innehåller koschenillkarminsyra (E120), indigokarmin (E132) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
SUSTIVA 100 mg hårda kapslar levereras i burkar med 30 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

Tillverkare
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Approved v1.0

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak @merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France
Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Approved V1.0

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak @merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: http://www.ema.europa.eu

Approved v1.0

Bipacksedel: Information till användaren

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA
3. Hur du tar SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för

SUSTIVA, som innehåller den aktiva substansen efavirenz, tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (hiv)-**infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet. Läkemedlet används av vuxna, ungdomar och barn som är 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg.
Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en hiv-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel minskar virusmängden i blodet. Detta stärker ditt immunförsvar och minskar risken för att utveckla sjukdom som är kopplad till hiv-infektion.

2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA

Ta inte SUSTIVA
- **om du är allergisk** mot efavirenz eller något annat innehållsämne i SUSTIVA(anges i avsnitt 6). Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.

- **om du har en svår leversjukdom**

- **om du samtidigt använder något av** följande läkemedel:
  - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
  - **bepridil** (för behandling av hjärtsjukdom)
  - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
  - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
  - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
  - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
  - **johannesört** *(Hypericum perforatum)* (ett naturläkemedel mot depression och oro)

Approved v1.0

Om du tar något av dessa läkemedel, meddela din läkare snarast. Om dessa läkemedel tas tillsammans med SUSTIVA kan de ge allvarliga och/eller livshotande biverkningar eller minska eller ta bort effekten av SUSTIVA.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot hiv-virus.** Om du får Efavirenz för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.

- **Du kan fortfarande smitta med hiv** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot hiv-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv.

- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.

- **Tala om för din läkare:**

  – **om du tidigare haft en psykisk sjukdom,** som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

  – **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.

  – **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Ta inte SUSTIVA*).

- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**

  – **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.

  – **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.

  – **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring av kroppens immunsvar, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner

Approved v1.0

som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

– **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Barn och ungdomar
SUSTIVA rekommenderas inte till barn som är yngre än 3 månader eller väger mindre än 3,5 kg eftersom läkemedlet inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.

Andra läkemedel och SUSTIVA
Du får inte ta SUSTIVA tillsammans med vissa läkemedel. Dessa finns angivna i början av avsnitt 2, under Ta inte SUSTIVA. Detta gäller för vissa vanliga läkemedel och naturläkemedel (johannesört) som kan orsaka allvarlig interaktion (växelverkan).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

SUSTIVA kan interagera med andra läkemedel, inklusive naturläkemedel såsom extrakt av *Ginkgo biloba*. Det innebär att mängden SUSTIVA eller annat läkemedel i blodet kan påverkas. Detta kan innebära att läkemedlens effekt minskas eller uteblir eller att biverkningar kan bli värre. I vissa fall behöver läkaren därför ändra doseringen eller mäta läkemedelshalten i blodet. **Det är viktigt att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:**

- **Andra läkemedel mot hiv-infektion:**
  - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren.
  - maravirok
  - kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir bör inte tas tillsammans med SUSTIVA om inte detta rekommenderats av din läkare eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.

- **Läkemedel som används för behandling av infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.

- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.

Approved v1.0

- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
  - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
  - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.

- **Läkemedel som används för behandling av malaria:**
  - aretmeter/lumefantrin: SUSTIVA kan minska mängden aretmeter/lumefantrine i ditt blod.
  - atovakvon/proguanil: SUSTIVA kan minska mängden atovakvon/proguanil i ditt blod.

- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.

- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.

- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.

- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.

- **Bupropion** (ett läkemedel för behandling av depression eller som hjälp att sluta röka): läkaren kan behöva ändra doseringen av bupropion.

- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare vilket är läkemedel som vanligen används vid högt blodtryck eller hjärtbesvär):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.

- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvarshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.

- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t ex Depo-Provera) eller p-stav (t ex Nexplanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet, amning och fertilitet). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.

- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin eller acenokumarol.

- **Extrakt av *Ginkgo biloba*** (naturläkemedel).

SUSTIVA med mat och dryck
Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna. Grapefruktjuice bör undvikas vid användning av SUSTIVA.

Approved v1.0

Graviditet och amning
Kvinnor bör inte bli gravida under pågående behandling med SUSTIVA och **under 12 veckor därefter.** Din läkare kan begära att du gör ett graviditetstest för att vara säker på att du inte är gravid innan behandling med SUSTIVA påbörjas.

Om du riskerar att bli gravid under tiden du får SUSTIVA, behöver du använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (till exempel kondom) tillsammans med andra preventivmetoder såsom tabletter (p-piller) eller andra hormonella preventivmedel (till exempel p-stav, p-spruta). Efavirenz kan finnas kvar i ditt blod en tid efter avslutad behandling. Därför bör du fortsätta använda preventivmedel, såsom beskrivits ovan, under 12 veckor efter sista dosen SUSTIVA.

Tala genast om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du är gravid ska du ta SUSTIVA bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Allvarliga fosterskador har setts hos ofödda djur och hos spädbarn till kvinnor som fått behandling med efavirenz eller ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under graviditet. Om du har tagit SUSTIVA eller kombinationstabletten som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under din graviditet, kan din läkare behöva ta regelbundna blodprover och andra diagnostiska tester för att följa utvecklingen hos ditt barn.

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner
SUSTIVA innehåller efavirenz och kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och dåsighet. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

SUSTIVA innehåller laktos i varje daglig dos om 600 mg.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar SUSTIVA

Ta alltid SUSTIVAdetta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.
- SUSTIVA tas via munnen. SUSTIVA rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsighet). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- Kapseln bör sväljas hel tillsammans med vatten.
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas (se Andra läkemedel och SUSTIVA).
- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av hiv. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

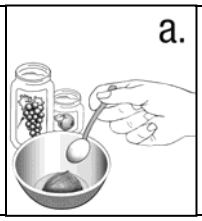
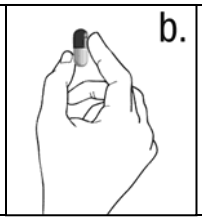
Användning för barn och ungdomar
- SUSTIVA 200 mg hårda kapslar kan ges till barn och ungdomar 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg som kan svälja kapslarna. Eventuellt kan man öppna kapseln och ge innehållet med en liten mängd mat till barn som inte kan svälja den hårda kapseln.
- Dosen för barn och ungdomar beräknas efter kroppsvikt och tas en gång dagligen enligt nedanstående tabell:

Approved v1.0

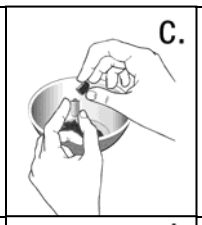
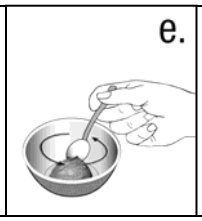
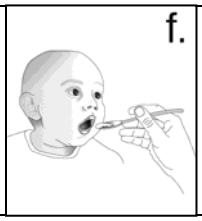
Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dose (mg)	Antal kapslar eller tabletter och styrka som ska administreras
3,5 - < 5	100	en 100 mg kapsel
5 - < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5 - < 15	200	en 200 mg kapsel
15 - < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 - < 25	300	tre 100 mg kapslar
25 - < 32,5	350	tre 100 mg kapslar + en 50 mg kapsel
32,5 - < 40	400	två 200 mg kapslar
≥ 40	600	en 600 mg tablett ELLER tre 200 mg kapslar

För barn som inte kan klara av att svälja kapslarna kan läkaren rekommendera att öppna den hårda kapseln och blanda innehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) mat (t.ex.youghurt). Kapslarna måste öppnas försiktigt så att innehållet inte spills eller försvinner ut i luften. Håll kapseln med locket uppåt och dra locket från kapselns kropp. Använd en liten behållare för att blanda. Ge blandningen till barnet så snart som möjligt, men inte senare än 30 minuter efter att den blandats. Se till att barnet äter hela blandningen av mat och kapselinnehåll. Tillsätt ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) mat till den tomma blandningsbehållaren, rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i behållaren och se till att barnet äter hela blandningen igen. Barnet ska inte ges någon ytterligare mat på 2 timmar. Läkaren kan också rekommendera denna metod att ta SUSTIVA för vuxna som inte klarar av att svälja kapslar.

Anvisningar för metoden där kapselinnehållet strös ut:

1	Undvik att ge den dagliga dosen SUSTIVA inom 1 timme efter matning eller måltid.	
2	Tvätta och torka händerna före och efter beredning av kapselinnehållet.	
3	Välj mjuk kost som barnet tycker om. Exempel på mjuk kost är äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning. I en smakstudie med vuxna fick SUSTIVA blandat med vindruvssylt det högsta omdömet.	
4	Placera 1-2 teskedar mat i ett litet kärl (bild a).	
5	**SUSTIVA-kapslarna ska öppnas försiktigt över matkärlet**, enligt beskrivningen i steg 6-7, **så att innehållet inte spills ut**.	
6	Håll händerna ovanför behållaren och greppa kapseln med locket uppåt (se bild b).	

Approved V1.0

7	Dra försiktigt av locket från kapseln (bild c).	
8	Strö ut kapselinnehållet över maten (bild d).	
9	Om den dagliga dosen består av mer än en kapsel ska steg 5-8 upprepas för varje kapsel. **Lägg inte** till mer mat.	
10	Blanda kapselinnehållet med maten (bild e).	
Steg 11-14 måste slutföras inom 30 minuter efter blandningen:		
11	Ge barnet blandningen med mat och kapselinnehåll, och se till att barnet äter upp allt (bild f).	
12	Lägg ytterligare litet grand (cirka 2 teskedar) av maten i det tomma blandningskärlet (bild a).	
13	Rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i kärlet (bild e).	
14	Låt barnet äta upp allt igen (bild f).	
15	**Vänta 2 timmar innan du ger barnet mat igen.**	

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA
Om du har tagit för mycket SUSTIVA, kontakta din läkare eller närmsta akutmottagning för att få råd. Ha med dig läkemedelsförpackningen så du kan redogöra för vad du tagit.

Om du har glömt att ta SUSTIVA
Försök att inte glömma någon dos. **Om du glömmer ta en dos**, ta nästa dos så snart som möjligt, men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du behöver hjälp med att planera när det är bäst att ta din medicin, fråga din läkare eller farmaceut.

Om du slutar att ta SUSTIVA
När dina SUSTIVA-kapslar börjar ta slut, ska du se till att få fler från din läkare eller apotekspersonal.. Detta är mycket viktigt eftersom virusmängden kan börja öka så snart man slutar ta medicinen, även om det bara gäller en kort tid. Viruset kan då bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan SUSTIVA orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att säga om vissa av de oönskade effekterna orsakats av SUSTIVA, av andra läkemedel du tar samtidigt eller av själva hiv-sjukdomen.

Approved v1.0

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

De mest påfallande biverkningarna som rapporterats för SUSTIVA i kombination med andra läkemedel mot hiv är hudutslag och symtom från centrala nervsystemet.

Kontakta alltid din läkare om du får utslag, eftersom en del utslag kan bli svåra. I de flesta fall försvinner hudutslagen utan att man behöver ändra behandlingen med SUSTIVA. Utslag är vanligare hos barn än hos vuxna som behandlas med SUSTIVA.

Symtomen från centrala nervsystemet brukar uppträda i början av behandlingen, men minskar vanligen under de första veckorna. I en studie uppträdde ofta symtom från centrala nervsystemet under de första 1 – 3 timmarna efter en dos. Om du är påverkad av symtomen, kan din läkare föreslå att du tar SUSTIVA vid sänggåendet och på fastande mage. Vissa patienter kan få allvarligare symtom som påverkar humöret eller förmågan att tänka klart. Några patienter har begått självmord. Problemen har en tendens att oftare inträffa hos dem som tidigare haft psykiska sjukdomar. Tala alltid omedelbart om för din läkare om du får dessa symtom eller andra biverkningar när du tar SUSTIVA.

Berätta för din läkare om du upplever några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- hudutslag

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet, koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärta, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- ångest, känsla av nedstämdhet

Tester kan visa:
- förhöjda leverenzymer i blodet
- förhöjda triglycerider (fettsyror) i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män
- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknat av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- visslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Tester kan visa:
- förhöjt kolesterol i blodet

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus

Approved v1.0

- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom.
- oförklarlig ångestkänsla som inte förknippas med hallucinationer men med eventuella svårigheter att tänka klart eller förnuftigt
- självmord.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SUSTIVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller blistret och på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje SUSTIVA hård kapsel innehåller 200 mg av den aktiva substansen efavirenz.
- Övriga innehållsämnen i pulvret i den hårda kapseln är: natriumlaurilsulfat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat och natriumstärkelseglykolat.
- Kapselhöljet innehåller: gelatin, natriumlaurilsulfat, gul järnoxid (E172) och kiseldioxid (E551).
- Kapslarna är tryckta med bläck som innehåller koschenillkarminsyra (E120), indigokarmin (E132) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
SUSTIVA 200 mg kapslar levereras i burkar med 90 kapslar och i förpackningar med 42 x 1 kapslar i perforerade endos aluminiumblister. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

Tillverkare
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Approved v1.0

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak @merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France
Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Approved V1.0

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak @merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: http://www.ema.europa.eu

Approved v1.0

Bipacksedel: Information till användaren

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter
efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA
3. Hur du tar SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för

SUSTIVA, som innehåller den aktiva substansen efavirenz, tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (hiv)-**infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet. Läkemedlet används av vuxna, ungdomar och barn som är 3 månader och äldre och som väger minst 3,5 kg.
Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en hiv-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel minskar virusmängden i blodet. Detta stärker ditt immunförsvar och minskar risken för att utveckla sjukdom som är kopplad till hiv-infektion.

2. Vad du behöver veta innan du tar SUSTIVA

Ta inte SUSTIVA
- **om du är allergisk** mot efavirenz eller något annat innehållsämne i SUSTIVA (anges i avsnitt 6). Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.

- **om du har en svår leversjukdom**

- **om du samtidigt använder något av** följande läkemedel:
  - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
  - **bepridil** (för behandling av hjärtsjukdom)
  - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
  - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
  - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
  - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
  - **johannesört** *(Hypericum perforatum)* (ett naturläkemedel mot depression och oro)

Approved v1.0

Om du tar något av dessa läkemedel, meddela din läkare snarast. Om dessa läkemedel tas tillsammans med SUSTIVA kan de ge allvarliga och/eller livshotande biverkningar eller minska eller ta bort effekten av SUSTIVA.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot hiv-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.

- **Du kan fortfarande smitta med hiv** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot hiv-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv.

- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.

- **Tala om för din läkare:**

  – **om du tidigare haft en psykisk sjukdom,** som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

  – **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.

  – **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Ta inte SUSTIVA*).

- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**

  – **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.

  – **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.

  – **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring av kroppens immunsvar, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner

Approved v1.0

som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

– **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Barn och ungdomar
SUSTIVA rekommenderas inte till barn som är yngre än 3 månader eller väger mindre än 3,5 kg eftersom läkemedlet inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter..

Andra läkemedel och SUSTIVA
Du får inte ta SUSTIVA tillsammans med vissa läkemedel. Dessa finns angivna i början av avsnitt 2, under Ta inte SUSTIVA. Detta gäller för vissa vanliga läkemedel och naturläkemedel (johannesört) som kan orsaka allvarlig interaktion (växelverkan).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

SUSTIVA kan interagera med andra läkemedel, inklusive naturläkemedel såsom extrakt av *Ginkgo biloba*. Det innebär att mängden SUSTIVA eller annat läkemedel i blodet kan påverkas. Detta kan innebära att läkemedlens effekt minskas eller uteblir eller att biverkningar kan bli värre. I vissa fall behöver läkaren därför ändra doseringen eller mäta läkemedelshalten i blodet. **Det är viktigt att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:**

- **Andra läkemedel mot hiv-infektion:**
  - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren.
  - maravirok
  - kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir bör inte tas tillsammans med SUSTIVA om inte detta rekommenderats av din läkare eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.

- **Läkemedel som används för behandling av infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.

- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.

Approved v1.0

- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
  - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
  - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.

- **Läkemedel som används för behandling av malaria:**
  - aretmeter/lumefantrin: SUSTIVA kan minska mängden aretmeter/lumefantrine i ditt blod.
  - atovakvon/proguanil: SUSTIVA kan minska mängden atovakvon/proguanil i ditt blod.

- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.

- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.

- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.

- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.

- **Bupropion** (ett läkemedel för behandling av depression eller som hjälp att sluta röka): läkaren kan behöva ändra doseringen av bupropion.

- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare vilket är läkemedel som vanligen används vid högt blodtryck eller hjärtbesvär):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.

- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvarshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.

- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t ex Depo-Provera) eller p-stav (t ex Nexplanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet, amning och fertilitet). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.

- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin eller acenokumarol.

- **Extrakt av *Ginkgo biloba*** (naturläkemedel).

SUSTIVA med mat och dryck
Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna. Grapefruktjuice bör undvikas vid användning av SUSTIVA.

Approved v1.0

Graviditet och amning
Kvinnor bör inte bli gravida under pågående behandling med SUSTIVA och **under 12 veckor därefter.** Din läkare kan begära att du gör ett graviditetstest för att vara säker på att du inte är gravid innan behandling med SUSTIVA påbörjas.

Om du riskerar att bli gravid under tiden du får SUSTIVA, behöver du använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (till exempel kondom) tillsammans med andra preventivmetoder såsom tabletter (p-piller) eller andra hormonella preventivmedel (till exempel p-stav, p-spruta). Efavirenz kan finnas kvar i ditt blod en tid efter avslutad behandling. Därför bör du fortsätta använda preventivmedel, såsom beskrivits ovan, under 12 veckor efter sista dosen SUSTIVA.

Tala genast om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du är gravid ska du ta SUSTIVA bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Allvarliga fosterskador har setts hos ofödda djur och hos spädbarn till kvinnor som fått behandling med efavirenz eller ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under graviditet. Om du har tagit SUSTIVA eller kombinationstabletten som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovir under din graviditet, kan din läkare behöva ta regelbundna blodprover och andra diagnostiska tester för att följa utvecklingen hos ditt barn.

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner
SUSTIVA innehåller efavirenz och kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga och dåsighet. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

SUSTIVA innehåller laktos i varje daglig dos om 600 mg.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar SUSTIVA

Ta alltid detta läkemedel SUSTIVAenligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas (se Andra läkemedel och SUSTIVA).
- SUSTIVA tas via munnen. SUSTIVA rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsighet). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- Tabletten bör sväljas hel tillsammans med vatten.
- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av hiv. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

Användning för barn och ungdomar
- Dosen för barn som väger 40 kg eller mer är 600 mg en gång dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA
Om du har tagit för mycket SUSTIVA, kontakta din läkare eller närmsta akutmottagning för att få råd. Ha med dig läkemedelsförpackningen så du kan redogöra för vad du tagit.

Approved v1.0

Om du har glömt att ta SUSTIVA
Försök att inte glömma någon dos. **Om du glömmer ta en dos**, ta nästa dos så snart som möjligt, men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du behöver hjälp med att planera när det är bäst att ta din medicin, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta SUSTIVA
När dina SUSTIVA-tabletter börjar ta slut, ska du se till att få fler från dinläkar eller apotekspersonal. Detta är mycket viktigt eftersom virusmängden kan börja öka så snart man slutar ta medicinen, även om det bara gäller en kort tid. Viruset kan då bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan SUSTIVA orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att säga om vissa av de oönskade effekterna orsakats av SUSTIVA, av andra läkemedel du tar samtidigt eller av själva hiv-sjukdomen.

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

De mest påfallande biverkningarna som rapporterats för SUSTIVA i kombination med andra läkemedel mot hiv är hudutslag och symtom från centrala nervsystemet.

Kontakta alltid din läkare om du får utslag, eftersom en del utslag kan bli svåra. I de flesta fall försvinner hudutslagen utan att man behöver ändra behandlingen med SUSTIVA. Utslag är vanligare hos barn än hos vuxna som behandlas med SUSTIVA.

Symtomen från centrala nervsystemet brukar uppträda i början av behandlingen, men minskar vanligen under de första veckorna. I en studie uppträdde ofta symtom från centrala nervsystemet under de första 1 – 3 timmarna efter en dos. Om du är påverkad av symtomen, kan din läkare föreslå att du tar SUSTIVA vid sänggåendet och på fastande mage. Vissa patienter kan få allvarligare symtom som påverkar humöret eller förmågan att tänka klart. Några patienter har begått självmord. Problemen har en tendens att oftare inträffa hos dem som tidigare haft psykiska sjukdomar. Tala alltid omedelbart om för din läkare om du får dessa symtom eller andra biverkningar när du tar SUSTIVA.

Berätta för din läkare om du upplever några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- hudutslag

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet, koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärta, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- ångest, känsla av nedstämdhet

Tester kan visa:
- förhöjda leverenzymer i blodet
- förhöjda triglycerider (fettsyror) i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar

Approved v1.0

- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män
- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknat av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- visslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Tester kan visa:
- förhöjt kolesterol i blodet

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom
- oförklarlig ångestkänsla som inte förknippas med hallucinationer men med eventuella svårigheter att tänka klart eller förnuftigt
- självmord.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SUSTIVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje SUSTIVA filmdragerad tablett innehåller 600 mg av den aktiva substansen efavirenz.
- Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är: kroskarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, hydroxipropylcellulosa, laktosmonohydrat och magnesiumstearat.
- Filmdrageringen innehåller: hypromellos (E464), titandioxid (E171), makrogol 400, gul järnoxid (E172) och karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter levereras i burkar med 30 tabletter.

Approved v1.0

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter levereras också i förpackningar med 30 x 1 eller multipack med 90 (3 förpackningar med 30 x 1) tabletter i perforerade endos aluminiumblister. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

Tillverkare
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak @merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: +49 89 121 42-0

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Approved v1.0

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France
Bristol-Myers Squibb Sarl.
Tél: +33 (0) 810 410 500

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: +39 06 50 39 61

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak @merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: http://www.ema.europa.eu

Approved v1.0