

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler
SUSTIVA 100 mg hårde kapsler
SUSTIVA 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 50 mg efavirenz.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 28,5 mg lactose (i form af monohydrat).

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 100 mg efavirenz.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 57,0 mg lactose (i form af monohydrat).

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 200 mg efavirenz.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver hård kapsel indeholder 114,0 mg lactose (i form af monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler

Mørkegule og hvide, præget med "SUSTIVA" på den mørkegule hætte og "50 mg" på den hvide skal.

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler

Hvide, præget med "SUSTIVA" på skallen og "100 mg" på hættten.

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler

Mørkegule, præget med "SUSTIVA" på skallen og "200 mg" på hættten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SUSTIVA er indiceret til antiviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus-1 (hiv-1) inficerede voksne, unge og børn fra 3 måneder og opefter, som vejer mindst 3,5 kg.

SUSTIVA er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige patienter med CD4 tal < 50 celler/mm³, eller efter svigtende effekt af proteasehæmmerregimer (PI). Selvom der ikke er dokumenteret krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere, er der i øjeblikket ikke tilstrækkelige data med hensyn til effekten af efterfølgende brug af PI-baseret kombinationsbehandling efter svigtende effekt af regimer, der inkluderer SUSTIVA.

For et resumé af kliniske og farmakodynamiske oplysninger se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Efavirenz skal gives i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

For at forbedre tolerabiliteten af uønskede reaktioner fra nervesystemet anbefales dosering ved sengetid (se pkt. 4.8).

Voksne

Den anbefalede dosis af efavirenz i kombination med nukleosidanaloge reverse transkriptasehæmmere (NRTI'ere) med eller uden en PI'er (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt 1 gang dagligt.

Dosisjustering

Hvis efavirenz administreres sammen med voriconazol, skal vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og dosis af efavirenz skal reduceres med 50%, dvs. til 300 mg én gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol er ophørt, bør den initiale dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz administreres sammen med rifampicin til voksne, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at øge dosis af efavirenz til 800 mg/dag (se pkt. 4.5).

Børn og unge (3 måneder til 17 år)

Den anbefalede dosis af efavirenz i kombination med en PI (proteasehæmmer) og/eller NRTI'er (nukleosid revers transkriptasehæmmere) for patienter på mellem 3 måneder og 17 år er beskrevet i Tabel 1. Intakte hårde Efavirenz-kapsler må kun gives til børn, som er i stand til at sluge hårde kapsler.

Tabel 1: Pædiatisk dosis til indgivelse én gang dagligt*

Legemsvægt kg	efavirenz Dosis (mg)	Antal kapsler eller tabletter samt styrke til indgivelse
3,5 til < 5	100	en 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	en 200 mg kapsel
15 til < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 til < 25	300	tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	tre 100 mg kapsler + en 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	to 200 mg kapsler
≥ 40	600	en 600 mg tablet ELLER tre 200 mg kapsler

*For yderligere oplysninger om biotilgængeligheden for kapslens indhold opblandet med føde, se pkt. 5.2.

Særlige populationer

Nyreinsufficiens

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

Leverinsufficiens

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

Pædiatrisk population

Efavirenz' sikkerhed og virkning hos børn under 3 måneder og børn, der vejer under 3,5 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administrationsmetode

Det anbefales, at efavirenz tages på tom mave. Øgede koncentrationer af efavirenz, der er observeret efter administration af efavirenz sammen med mad, kan føre til forhøjelse af frekvensen af uønskede reaktioner (se afsnit 4.4 og 5.2).

Patienter, som ikke er i stand til at sluge

Kapselpulver: Til patienter, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mindst 3,5 kg, og som ikke kan sluge kapsler, kan kapslens indhold indgives sammen med en lille mængde føde ved hjælp af kapselpulver-indgivelsesmetoden (se pkt. 6.6 for instruktioner). Der bør ikke indtages yderligere føde i op til 2 timer efter indgivelse af efavirenz.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller sekalealkaloider (fx. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) da konkurrence om CYP3A4 fra efavirenz kan resultere i hæmning af metabolismen. Dette kan medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende uønskede reaktioner [fx hjertearytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression] (se pkt. 4.5).

Elbasvir og grazoprevir bør ikke anvendes sammen med efavirenz på grund af potentielle signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler som indeholder Prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) på grund af risiko for reduktion i plasmakoncentrationer samt reduceret klinisk effekt af efavirenz (se pkt. 4.5).

Patienter med:

- pludseligt dødsfald eller medfødt forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammer i familien eller med alle andre kliniske tilstande, som vides at forlænge QTc-intervallet.
- symptomatisk hjertearytmi i anamnesen eller klinisk relevant bradykardi eller kongestivt hjertesvigt ledsaget af nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion.
- alvorlig forstyrrelse af elektrolytbalancen, fx hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Patienter der tager lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmisk). Disse lægemidler omfatter:

- antiarytmika klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flecainid
- visse malariamidler
- methadon.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Efavirenz må ikke bruges som eneste lægemiddel til behandling af hiv eller som eneste lægemiddel føjes til et svigtende regime. Der forekommer der hurtigt resistent virus, når efavirenz administreres som monoterapi. Ved valg af nyt antiretroviralt lægemiddel til anvendelse i kombination med efavirenz skal den potentielle, virale krydsresistens tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Efavirenz og den faste kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil, bør ikke administreres samtidigt medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (fx ved samtidig behandling med rifampicin).

Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.5).

Ved ordinerings af medicin til brug sammen med efavirenz bør lægen rådføre sig med det pågældende produktresumé.

Hvis et eller flere antiretrovirale lægemidler i et kombinationsregime afbrydes på grund af mistanke om intolerance, skal samtidig seponering af alle antiretrovirale lægemidler alvorligt overvejes. De antiretrovirale lægemidler skal reintroduceres på samme tid, efter symptomerne på intolerance er forsvundet. Intermitterende monoterapi og sekventiel reintroduktion af antiretrovirale lægemidler kan ikke tilrådes på grund af forøget risiko for selektion af resistent virus.

Udslæt

Der er rapporteret let til moderat udslæt i kliniske studier med efavirenz, og dette forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos færre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Efavirenz skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, skal det også overvejes at afbryde behandlingen med andre antiretrovirale lægemidler for at undgå udvikling af resistent virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz er begrænset hos patienter, hvor behandling med andre antiretrovirale lægemidler fra NNRTI-klassen er blevet seponeret (se pkt. 4.8). Efavirenz bør ikke gives til patienter,

som har haft en livstruende kutan reaktion (fx Stevens-Johnsons syndrom), mens de fik en anden NNRTI.

Psykiatriske symptomer

Der er indberettet psykiatriske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. Patienter med psykiatriske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkninger. Specielt var alvorlig depression mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende opførsel og katatoni. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer såsom svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relaterede til brugen af efavirenz, og hvis dette er tilfældet, for at beslutte hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

Symptomer, der inkluderer, men ikke er begrænsede til, svimmelhed, søvnløshed, søvnighed, nedsat koncentrationsevne og abnorme drømme er hyppigt indberettede uønskede reaktioner hos patienter i kliniske undersøgelser i behandling med efavirenz 600 mg dagligt (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis inden for de første 1 - 2 dage af behandlingen og svinder sædvanligvis efter de første 2 - 4 uger. Patienterne bør informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis bedres ved fortsat behandling, og at de ikke er indikatorer for, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiatriske symptomer.

Kramper

Der er set krampeanfald hos voksne og pædiatriske patienter i efavirenzbehandling, disse patienter havde sædvanligvis krampeanfald i anamnesen. Patienter, som får krampestillende lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres i leveren, som fx phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan have brug for periodisk monitorering af plasmaniveauer. I en interaktionsundersøgelse sås lavere carbamazepin plasmakoncentrationer, når carbamazepin blev administreret sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

Levertilfælde

Nogle få af de tilfælde af leversvigt, der er indberettet efter markedsføring, forekom hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverenzymene bør overvejes hos patienter uden hepatisk dysfunktion i anamnesen eller andre risikofaktorer.

Forlænget QTc-interval

Der er set forlænget QTc-interval ved anvendelse af efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Overvej alternativer til efavirenz, når dette administreres sammen med et lægemiddel med kendt risiko for *torsade de pointes*, eller når det administreres til patienter med høj risiko for at få *torsade de pointes*.

Virkning af mad

Administration af efavirenz sammen med mad kan øge efavirenzeksponeringen (se pkt. 5.2) og kan føre til øget bivirkningshyppighed (se pkt. 4.8). Det anbefales, at efavirenz tages på tom mave, helst ved sengetid.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni fremkaldt af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Vægt og metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Særlige populationer

Lever sygdom

Efavirenz er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2) og bør ikke gives til patienter med moderat leverinsufficiens, da data er utilstrækkelige til at afgøre, om dosisjustering er nødvendig. På grund af den omfattende cytokrom P450-medierede metabolisering af efavirenz og den begrænsede kliniske erfaring hos patienter med kronisk leverlidelse, skal der udvises forsigtighed ved administration af efavirenz til patienter med mild leverinsufficiens. Patienter bør monitoreres omhyggeligt med henblik på dosisrelaterede bivirkninger, specielt symptomer fra nervesystemet. Der bør med jævne mellemrum udføres laboratorieundersøgelser med henblik på vurdering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

Sikkerhed og effekt hos patienter med underliggende signifikant leversygdom er ikke fastlagt. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som får antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, inkl. kronisk aktiv hepatitis har øget frekvens af leverfunktionsabnormaliteter under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdom eller persisterende forhøjelser af serumtransaminaser til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet, skal fordelen ved fortsat behandling med efavirenz vurderes i forhold til de ukendte risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der er behandlet med andre lægemidler, der sættes i forbindelse med levertoksicitet, anbefales monitorering af leverenzymen. Ved samtidig antiviral behandling af Hepatitis B eller C, henvises til det pågældende produktresumé.

Nyreinsufficiens

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

Ældre patienter

Antallet af ældre patienter, der er vurderet i kliniske undersøgelser, er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter.

Pædiatrisk population

Efavirenz er ikke vurderet hos børn under 3 måneder og børn, som vejer mindre end 3,5 kg. Derfor bør efavirenz ikke gives til børn under 3 måneder.

Udslæt er indberettet hos 59 ud af 182 børn (32%), der er blevet behandlet med efavirenz; udslættet var alvorligt hos seks patienter. Profylakse med passende antihistaminer forud for initiering af behandling med efavirenz hos børn kan overvejes.

Lactose

Patienter med sjældne, arvelige sygdomme som galactoseintolerance, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Substrater for disse enzymer opnår muligvis lavere plasmakoncentrationer, når de administreres sammen med efavirenz. *In vitro* hæmmer efavirenz også CYP3A4. Teoretisk kan efavirenz derfor i begyndelsen øge eksponeringen for CYP3A4-substrater, og forsigtighed er påkrævet ved samtidig administration af CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9. Der er dog også blevet observeret hæmning *in vitro*, og nettoeffekten ved samtidig administration af substrater for disse enzymer er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Efavirenzeksposeringen kan være øget, når det gives sammen med lægemidler (fx ritonavir) eller føde (fx grapefrugtjuice), som hæmmer CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Lægemiddelstoffer eller naturlægemidler (fx *Ginkgo biloba* og perikon, der inducerer disse enzymer, kan medføre nedsat plasmakoncentration af efavirenz. Samtidig brug af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.4).

QT-forlængende lægemidler

Efavirenz er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af lægemidler (der kan medføre forlænget QTc-interval og *torsade de pointes*) såsom: antiarytmika klasse IA og III, neuroleptika og antidepressiva, visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika, visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, visse malariamidler og methadon (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Kontraindikationer ved samtidig brug

Efavirenz må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin), da hæmning af disses metabolisme kan føre til alvorlige livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

Elbasvir / grazoprevir

Samtidig administration af efavirenz med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir, forårsaget af induktion af CYP3A4. (se pkt. 4.3).

Perikon (Hypericum perforatum)

Samtidig administration af efavirenz og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Plasmakoncentrationen af efavirenz kan reduceres ved samtidig anvendelse af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis patienten allerede tager perikon, skal dette seponeres og de virale niveauer og evt. efavirenzkoncentrationen kontrolleres. Koncentrationen af efavirenz kan stige, når perikon seponeres, og det kan være nødvendigt at justere dosis. Perikons induktionsevne kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3).

Andre interaktioner

Interaktion mellem efavirenz og proteasehæmmere, andre antiretrovirale lægemidler end proteasehæmmere og andre ikke-antiretrovirale lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigning vises som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔" og én gang hver 8. eller 12. time som "q8h" eller "q12h"). Hvis muligt vises 90% eller 95% konfidensinterval i parentes. Undersøgelserne er udført hos raske forsøgspersoner, hvis ikke andet er angivet.

Tabel 2: Interaktion mellem efavirenz og andre lægemidler hos voksne

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA		
Lægemidler mod hiv		
Proteasehæmmere (PI'er)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administration af atazanavir og et NNRTI er nødvendig, bør det overvejes at øge dosis for både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg sammen med efavirenz med tæt klinisk monitorering.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/200 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs C _{min} kan have negativ indflydelse på effekten af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg to gange dagligt*/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) *lavere end anbefalede doser. Tilsvarende resultater forventes ved de anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4-hæmning)	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt kan resultere i suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal bruges i kombination med darunavir/ritonavir, bør darunavir/ritonavir-regime på 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Denne kombination bør anvendes med forsigtighed. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Anbefales ikke, da eksponering over for begge PI'er forventes at være betydeligt nedsat.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Der sås en lignende reduktion i indinavireksponering, når indinavir 1.000 mg q8h blev givet sammen med efavirenz 600 mg dagligt. (CYP3A4-induktion)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>Selvom den kliniske betydning af nedsat indinavirkoncentration ikke er fastslået, bør omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion tages i betragtning, når der vælges et regime, der både indeholder efavirenz og indinavir.</p>
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometrisk gennemsnitligt C_{min} for indinavir (0,33 mg/l), når det blev givet sammen med ritonavir og efavirenz, var højere end det gennemsnitlige historiske C_{min} (0,15 mg/l), når indinavir blev givet alene ved 800 mg q8h. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 6) var indinavirs og efavirenz' farmakokinetik generelt sammenlignelig med data fra ikke-inficerede frivillige.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz, når det gives sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p> <p>Se også ritonavir nedenfor.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<p>Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavirtabletter/efavirenz (400/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) (500/125 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)</p>	<p>Væsentligt fald i lopinavir-eksponering.</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: Samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz.</p>	<p>Sammen med efavirenz bør en øgning af dosis for lopinavir/ ritonavir blød kapsel eller oral opløsning på 33% overvejes (4 kapsler/~ 6,5 ml to gange dagligt i stedet for 3 kapsler/5 ml to gange dagligt). Forsigtighed tilrådes, da denne dosisjustering kan være utilstrækkelig hos nogle patienter. Dosering af lopinavir/ritonavirtabletter bør øges til 500/125 mg to gange dagligt, når de administreres sammen med efavirenz 600 mg én gang dagligt. Se også ritonavir nedenfor.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg én gang dagligt)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 33) Kombinationen var generelt veltolereret.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis muligt^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Ritonavir/efavirenz (500 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Ritonavir: AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) AUC aften: ↔ C_{max} morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) C_{max} aften: ↔ C_{min} morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)^b C_{min} aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)^b (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme). Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, var kombinationen ikke veltolereret (bl.a. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesier og forhøjede leverenzymen). Tilstrækkelige data vedrørende tolerans af efavirenz sammen med ritonavir 100 mg i lav dosis (én eller to gange dagligt) er ikke tilgængelige.</p>	Når efavirenz gives sammen med ritonavir i lav dosis, bør muligheden for stigning i incidensen af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes på grund af eventuel farmakodynamisk interaktion.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. Se også ritonavir ovenfor. Brug af efavirenz sammen med saquinavir som eneste proteasehæmmer anbefales ikke.
CCR5-antagonist		
Maraviroc/efavirenz (100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Maraviroc: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Koncentrationen af efavirenz er ikke målt, ingen effekt forventes.</p>	Se produktresuméet for lægemiddel indeholdende maraviroc.
Intergrasehæmmer af genoverførelse		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdosis/ -)	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1-induktion)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
NRTIer og NNRTIer		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med efavirenz og NRTIer ud over lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproxil. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da NRTIer metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme metaboliseringsenzymmer og eliminationsveje.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
NNRTIer/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to af NNRTIerne ikke viste sig at være gunstig med hensyn til effektivitet og sikkerhed, anbefales samtidig administration af efavirenz og en anden NNRTI ikke.
Lægemidler mod hepatitis C-virus		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gange dagligt/600 mg en gang dagligt)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A-induktion – indvirkning på boceprevir) *0-8 timer Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller stigning i estimeret gennemsnitsratio på ≤25%	Boceprevirs plasmakoncentration faldt, når det blev administreret sammen med efavirenz. Den kliniske konsekvens af denne reduktion i boceprevirs dal-plasmakoncentration er ikke blevet vurderet direkte.
Telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg en gang dagligt)	Telaprevir (i forhold til 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir administreres samtidigt, skal der gives telaprevir 1,125 mg hver 8. time.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Simeprevir/efavirenz (150 mg en gang dagligt/600 mg en gang dagligt)	<p>Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller en stigning på ≤25% (CYP3A4-induktion)</p>	Samtidig administration af simeprevir og efavirenz resulterede i signifikant nedsat plasma-simeprevir som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i et tab af terapeutisk effekt af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og efavirenz frarådes.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz medførte et fald (ca. 50%) ved systemisk eksponering af velpatasvir. Virkningsmekanismen for velpatasvir er induktion af efavirenz af CYP3A og CYP2B6. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for sofosbuvir/velpatasvir for yderligere information.
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	Samtidig administration af velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir med efavirenz anbefales ikke, da det kan medføre fald i koncentrationerne af velpatasvir og voxilaprevir. Se ordineringsoplysningerne for velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir for yderligere information.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddellkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Proteasehæmmer: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Samtidig administration af efavirenz med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir forårsaget af induktion af CYP3A4. Se ordineringsoplysningerne for elbasvir/grazoprevir for yderligere information.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikant fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere information.
Antibiotika		
Azithromycin/efavirenz (600 mg enkeltdosis/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Clarithromycin/efavirenz 500 mg q12h/400 mg én gang dagligt)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Clarithromycins 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Udslæt forekom hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.	Den kliniske betydning af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentration er ikke kendt. Alternativer til clarithromycin (fx azithromycin) kan overvejes. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Andre makrolidantibiotika (fx erythromycin)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin/efavirenz (300 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige dosis rifabutin bør øges med 50%, når det administreres sammen med efavirenz. Overvej fordobling af rifabutindosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen sammen med efavirenz. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages individuelle hensyn til tolerabilitet og virologisk respons ved dosisjustering (se pkt. 5.2).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Rifampicin/efavirenz (600 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Taget sammen med rifampicin kan øgning af efavirenzdosis til 800 mg dagligt hos voksne, der vejer 50 kg eller derover, give samme eksponering som en daglig dosis på 600 mg taget uden rifampicin. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages hensyn til individuel tolerans og virologisk respons, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for rifampicin inklusive 600 mg.
Antimykotika		
Itraconazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg én gang dagligt)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazolkoncentrationen: CYP3A4-induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk forandring.	Da dosisrekommendation for itraconazol ikke kan gives, bør alternativ antimykotisk behandling overvejes.
Posaconazol/efavirenz --/400 mg én gang dagligt	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<p>Voriconazol/efavirenz (200 mg to gange dagligt/400 mg én gang dagligt)</p> <p>Voriconazol/efavirenz (400 mg to gange dagligt/300 mg én gang dagligt)</p>	<p>Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 til ↑ 13)* C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 til ↑ 53)*</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 til ↑ 29)** C_{max}: ↔**</p> <p>*sammenlignet med 200 mg alene to gange dagligt **sammenlignet med 600 mg alene én gang dagligt (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)</p>	<p>Når efavirenz administreres sammen med voriconazol, bør vedligeholdelsesdosis for voriconazol øges til 400 mg to gange dagligt, og efavirenz-dosis skal reduceres med 50%, dvs. 300 mg én gang dagligt. Når behandling med voriconazol ophører, bør den initiale dosering for efavirenz genoptages.</p>
<p>Fluconazol/efavirenz (200 mg én gang dagligt/400 mg én gang dagligt)</p>	<p>Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.</p>
<p>Ketoconazol og andre imidazol-antimykotika</p>	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p>	<p>Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.</p>
<p>Malariamidler</p>		
<p>Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser af 4 tabletter hver over 3 dage/600 mg en gang dagligt)</p>	<p>Artemether: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔</p> <p>(CYP3A4-induktion)</p>	<p>Forsigtighed tilrådes, når efavirenz og artemether/lumefantrin-tabletter tages samtidigt, da fald i koncentrationen af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i nedsat effekt mod malaria.</p>
<p>Atovaquon og proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg én gang dagligt)</p>	<p>Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>Samtidig anvendelse af atovaquon/proguanil og efavirenz bør undgås.</p>
<p>Anthelmintikum</p>		

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Praziquantel/efavirenz (enkelt-dosis)	Praziquantel: AUC: ↓ 77%	Samtidig anvendelse med efavirenz anbefales ikke på grund af et signifikant fald i koncentrationer af praziquantel i plasma, med risiko for behandlingssvigt på grund af øget levermetabolisme for efavirenz. Hvis kombinationen er nødvendig, skal en øget dosis af praziquantel overvejes.
ANTACIDA		
Aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simeticon antacida/efavirenz (30 ml enkeltdosis/400 mg enkeltdosis) Famotidin/efavirenz (40 mg enkeltdosis/400 mg enkeltdosis)	Hverken aluminium-/magnesiumhydroxidantacida eller famotidin ændrede absorptionen af efavirenz.	Samtidig administration af efavirenz og lægemidler, som ændrer gastrisk pH, forventes ikke at påvirke absorptionen af efavirenz.
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/efavirenz (2 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Disse forandringer anses ikke for at være klinisk signifikante.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Efavirenz kan medføre stigning eller fald i warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentration og virkning.	Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være nødvendig.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53)</p> <p>(fald i carbamazepin-koncentrationen: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationen: CYP3A4- og CYP2B6-induktion). Steady-state AUC, C_{max} og C_{min} for den aktive carbamazepinepoxid-metabolit forblev uændret. Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke undersøgt.</p>	Dosisrekommendation kan ikke gives. Et alternativt antikonvulsivum bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentration bør monitoreres regelmæssigt.
Phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymmer	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen for phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymmer, kan eventuelt falde eller stige, når disse administreres samtidigt med efavirenz.	Når efavirenz administreres sammen med et antikonvulsivum, som er et substrat for CYP-isoenzymmer, bør regelmæssig monitorering af antikonvulsiva-koncentrationen foretages.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik. Begrænsede data antyder, at der ikke er klinisk signifikant effekt på valproinsyres farmakokinetik.	Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. Patienterne bør monitoreres mhp. kontrol af krampeanfald.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og derfor konkurrerer de sandsynligvis ikke om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRIer)		
Sertralin/efavirenz (50 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Øgning af sertralindosis bør baseres på klinisk respons. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Paroxetin/efavirenz (20 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. stærk CYP2D6-hæmmende virkning, forventes samme mangel på interaktion for fluoxetin.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Noradrenalin og dopamin genoptagelseshæmmer		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (som depot)/600 mg én gang dagligt]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropiondosis bør baseres på klinisk respons, men den maksimale anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
ANTIISTAMINER		
Cetirizin/efavirenz (10 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 til ↓ 30) Disse ændringer anses ikke for at være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER		
Calciumantagonister		
Diltiazem/efavirenz (240 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Stigningen i efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for at være klinisk signifikant.</p>	Dosisjustering af diltiazem bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for diltiazem). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt. Når efavirenz gives sammen med en calciumkanalblokker, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, kan calciumkanalblokkerens plasmakoncentration potentielt blive reduceret.	Dosisjustering af calciumkanalblokkere bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for calciumkanalblokkeren).
LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER		
HMG Co-A reductasehæmmere		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af atorvastatin kan være påkrævet (se SPC for atorvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Pravastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af pravastatin kan være påkrævet (se SPC for pravastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Simvastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC- eller C _{max} -værdier.	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af simvastatin kan være påkrævet (se SPC for simvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles i stor udstrækning uændret via fæces, interaktion med efavirenz forventes derfor ikke.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
HORMONELLE KONTRACEPTIVA		
Oral: Ethinylestradiol + norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme). Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse påvirkninger er ikke kendt.	En pålidelig kontraceptiv barriere metode skal anvendes som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<p>Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg enkeltdosis DMPA intramuskulært)</p>	<p>I en 3-måneders interaktionsundersøgelse af lægemidlerne sås ingen signifikante forskelle i MPA's farmakokinetiske parametre mellem de forsøgspersoner, der fik antiretroviral behandling indeholdende efavirenz og de forsøgspersoner, der ikke fik antiretroviral behandling. Lignende resultater blev observeret af andre investigatorer, selvom MPA's plasmakoncentration varierede mere i den anden undersøgelse. I begge undersøgelser forblev progesteronkoncentrationen i plasma lav hos de forsøgspersoner, der fik efavirenz og DMPA, forenelig med suppression af ovulationen.</p>	<p>På grund af den begrænsede tilgængelige information skal der anvendes en pålidelig kontraceptiv barriere metode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).</p>
<p>Implantat: Etonogestrel/efavirenz</p>	<p>Der kan forventes nedsat eksponering for etonogestrel (CYP3A4-induktion). Der har efter markedsføring været enkelte rapporter om kontrceptivt svigt af etonogestrel hos efavirenz-eksponerede patienter.</p>	<p>Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barriere metode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
IMMUNSUPPRESSIVA		
Immunsuppressiva metaboliseres via CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Nedsat eksponering af det immunsuppressive lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz' eksponering.	Dosisjustering kan være nødvendig for det immunsuppressive lægemiddel. Tæt monitorering af de immunsuppressive koncentrationer anbefales i mindst 2 uger (indtil stabil koncentration er nået), når behandling med efavirenz igangsættes eller seponeres.
IKKE-OPIOID ANALGESIK		
Metamizol/Efavirenz	Samtidig administration af efavirenz og metamizol, som er en inducer af metaboliserende enzymer inklusive CYP2B6 og CYP3A4, kan medføre en reduktion i plasmakoncentrationer af efavirenz med potentielt fald i klinisk effekt.	Derfor tilrådes forsigtighed, når metamizol og efavirenz administreres samtidigt; klinisk respons og/eller lægemiddelniveauer skal overvåges efter behov.
OPIOIDER		
Methadon/efavirenz (stabil vedligeholdelse, 35-100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion). I en undersøgelse med hiv-inficerede brugere af intravenøse stoffer resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i nedsat plasmakoncentration af methadon og abstinenssymptomer. Methadondosis øgedes med gennemsnitligt 22% for at mildne abstinenssymptomerne.	Samtidig administration med efavirenz bør undgås på grund af risikoen for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.3).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Buprenorphin/naloxon/efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af faldet i buprenorphineksponering udviste ingen patienter abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorphin eller efavirenz er måske ikke nødvendig, når disse gives samtidigt.

^a90% konfidensinterval med mindre andet er angivet.

^b95% konfidensinterval.

Andre interaktioner: Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Med nogle screening-analyser er der blevet rapporteret falsk-positive resultater for cannabinoid i urinprøver hos ikke-inficerede og hiv-inficerede personer, som fik efavirenz. I sådanne tilfælde anbefales det at udføre bekræftende analyser ved en mere specifik metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontrception hos mænd og kvinder

Barrierekontrception bør altid anvendes sammen med andre kontrceptiva (fx orale eller andre hormonelle kontrceptiva, se pkt. 4.5). Det anbefales at tage passende forholdsregler vedr. kontrception i 12 uger efter seponering, da efavirenz har en lang halveringstid.

Graviditet

Efavirenz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver denne behandling. Kvinder i den fertile alder skal have foretaget graviditetstest, før behandling med efavirenz initieres (se pkt. 5.3).

Der har været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocel, alle hos mødre, der i første trimester havde været eksponeret for efavirenzholdige regimer (eksklusive efavirenzholdige kombinationstabletter i faste doser). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med fastdosis-kombinationstabletten indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

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

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

Amning

Efavirenz udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz hos nyfødte/spædbørn. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med efavirenz. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Efavirenz kan forårsage svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og/eller døsigthed. Patienterne skal informeres om at undgå potentielt farlige opgaver som fx at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Efavirenz er undersøgt hos mere end 9.000 patienter. Hos en undergruppe på 1.008 patienter, som fik 600 mg efavirenz dagligt i kombination med PI'ere og/eller NRTI'ere i kontrollerede kliniske undersøgelser, var de hyppigst rapporterede bivirkninger, af mindst moderat sværhedsgrad, rapporteret hos mindst 5% af patienterne: Udslæt (11,6%), svimmelhed (8,5%), kvalme (8,0%), hovedpine (5,7%) og træthed (5,5%). De væsentligste bivirkninger i forbindelse med efavirenz er udslæt og symptomer fra nervesystemet. Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis hurtigt efter initiering af behandling og forsvinder generelt efter de første 2-4 uger. Svære hudreaktioner som Stevens Johnsons syndrom og erythema multiforme; psykiske bivirkninger inklusive svær depression, selvmord og psykoselignende adfærd samt krampeanfald er rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz. Administration af efavirenz sammen med mad kan øge efavirenzeksposeringen og kan føre til øget hyppighed af bivirkninger (se pkt. 4.4).

Langtidssikkerhedsprofilen for regimer, der indeholder efavirenz, blev evalueret i en kontrolleret undersøgelse (006), hvori patienter behandlede med enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medianvarighed 180 uger), efavirenz + indinavir (n = 415, medianvarighed 102 uger) eller indinavir + zidovudin+lamivudin (n = 401, medianvarighed 76 uger). I dette studie var langtidsbrug af efavirenz ikke forbundet med nye sikkerhedsproblemer.

Bivirkningstabel

Moderate eller mere alvorlige bivirkninger, hvor der mindst er en mulig forbindelse til behandlingsregimet (baseret på investigator tilskrivning), som er rapporteret i kliniske undersøgelser for efavirenz i anbefalede doser i kombinationsbehandling (n = 1.008) er anført nedenfor. I tabellen er også inkluderet bivirkninger i kursiv, som er set efter markedsføring i antiretrovirale behandlingsregimer med efavirenz. Frekvens defineres ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); eller Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Immunsystemet	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Hypertriglyceridæmi*
Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi*
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Abnorme drømme, angst, depression, insomni*
Ikke almindelig	Affektlabilitet, aggression, konfusion, eufori, hallucinationer, mani, paranoia, <i>psykose</i> [‡] , suicidalforsøg, suicidaltanker, katatoni*
Sjælden	<i>Vrangforestillinger</i> ^{‡‡} , <i>neuroser</i> ^{‡‡} , <i>selvmord</i> ^{‡‡*}
Nervesystemet	
Almindelig	<i>Cerebellar koordinations- og balanceforstyrrelse</i> [‡] , opmærksomhedsforstyrrelse (3,6%), svimmelhed (8,5%), hovedpine (5,7%), dødsighed (2,0%)*
Ikke almindelig	Agitstion, amnesi, ataksi, unormal koordination, kramper, abnorm tankevirksomhed, <i>tremor</i> [‡]
Øjne	
Ikke almindelig	Sløret syn
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	<i>Tinnitus</i> [‡] , vertigo
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	<i>Flushing</i> [‡]
Mave-tarmkanalen	
Almindelig	Abdominale smerter, diarré, kvalme, opkastning.
Ikke almindelig	Pankreatit
Lever og galdeveje	
Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)*, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)*, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Ikke almindelig	Akut hepatitis
Sjælden	<i>Leversvigt</i> ^{‡‡*}
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt (11,6%)*
Almindelig	Pruritus
Ikke almindelig	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*

Sjælden	<i>Fotoallergisk dermatit[‡]</i>
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed

^{*}, [†], [‡] Se punktet *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere information.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Oplysninger vedrørende efter-markedsføringsovervågning

[†] Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring. Hyppigheden er dog bestemt på baggrund af data fra 16 kliniske undersøgelser (N=3,969).

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

Udslæt

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

Udslættene er for det meste milde til moderate makulopapuløse huderuptioner, der optræder inden for de første 2 uger efter påbegyndelsen af efavirenz-behandling. Hos de fleste patienter forsvinder udslættet inden for 1 måned ved fortsat behandling med efavirenz. Efavirenzbehandling kan genoptages hos patienter, der afbryder behandlingen på grund af udslæt. Anvendelse af passende antihistaminer og/eller kortikosteroider anbefales, hvis efavirenzbehandling genoptages.

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

Psykiske symptomer

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

	Efavirenzregime (n=1.008)	Kontrolregime (n=635)
- Svær depression	1,6%	0,6%
- Suicidale tanker	0,6%	0,3%
- Ikke- dødelige selvmordsforsøg	0,4%	0%
- Aggresiv adfærd	0,4%	0,3%
- Paranoide reaktioner	0,4%	0,3%
- Maniske reaktioner	0,1%	0%

Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for disse alvorlige, psykiske bivirkninger med en hyppighed for hver af de ovennævnte hændelser varierende fra 0,3% for maniske reaktioner til 2,0% for både svær depression og suicidale tanker. Der har ligeledes efter markedsføring været indberetninger om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende adfærd og katatoni.

Symptomer fra nervesystemet

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

Symptomer fra nervesystemet debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1-2 behandlingsdage og forsvinder i reglen efter de første 2-4 uger. I en undersøgelse med ikke-inficerede frivillige forsøgspersoner var der for et repræsentativt symptom fra nervesystemet en mediantid indtil debut på 1 time efter dosering og en medianvarighed på 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan forekomme hyppigere, hvis efavirenz indtages sammen med et måltid, muligvis pga. øget plasmakoncentration af efavirenz (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes at forbedre tolerabiliteten af disse symptomer og kan anbefales i de første uger af behandlingen samt hos patienter, der fortsat får disse symptomer (se pkt. 4.2). Dosisreduktion eller deling af daglig dosis er ikke vist at være en fordel.

Analyse af langtidsdata viste, at efter 24 ugers behandling var hyppigheden af nye symptomer fra nervesystemet hos efavirenzbehandlede patienter generelt den samme som i kontrolgruppen.

Leversvigt

Nogle få af indberetningerne om leversvigt, der er kommet efter markedsføring, herunder tilfælde hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer, var karakteriseret ved et fulminant forløb, som i nogle tilfælde medførte transplantation eller død.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Unormale laboratorieprøver:

Leverenzym: Der sås forhøjelser af ASAT og ALAT til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet (ULN) hos 3% af 1.008 patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz (5-8% efter langtidsbehandling i Undersøgelse 006). Lignende forhøjelser blev set hos patienter, der blev behandlet med kontrolregimer (5% efter langtidsbehandling). Der sås forhøjelser af GGT til mere end fem gange ULN hos 4% af alle de patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz og hos 1,5-2% af de patienter, der blev behandlet med kontrolregimerne (7% af de efavirenzbehandlede patienter og 3% patienter i kontrolgruppen efter langtidsbehandling). Isolerede forhøjelser af GGT hos patienter, som får efavirenz, kan give enzyminduktion. I langtidsundersøgelsen (006) afbrød 1% af patienterne i hver af behandlingsarmene behandlingen pga. problemer fra lever eller galdeveje.

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

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Hos børn var bivirkningerne generelt de samme som hos voksne patienter. Udslæt rapporteredes oftere hos børn (59 ud af 182 (32%), som fik efavirenz) og var oftere alvorligere end hos voksne (alvorligt udslæt blev rapporteret hos 6 ud af 182 (3,3%) børn). Profylakse med passende antihistaminer før opstart af behandling med efavirenz til børn bør overvejes.

Andre særlige populationer

Leverenzym hos patienter der er co-inficeret med hepatitis B eller C: I langtidsdata fra undersøgelse 006 var 137 patienter i regimer, der indeholder efavirenz (median behandlingsvarighed 68 uger) og 84 patienter i kontrolregimer (median behandlingsvarighed 56 uger) seropositive ved screening for hepatitis B (overfladeantigen positive) og/eller C (hepatitis C antistof positive). Blandt co-inficerede patienter i undersøgelse 006 steg ASAT mere end fem gange ULN hos 13% af de patienter, der fik efavirenz og hos 7% af patienterne i kontrolgruppen, og ALAT steg mere end fem gange ULN hos henholdsvis 20% og 7%. Blandt de co-inficerede patienter stoppede 3% i efavirenz-gruppen og 2% i kontrolgruppen på grund af leversygdom (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Nogle patienter, der ved et uheld har taget 600 mg 2 gange dagligt, har rapporteret forøgede symptomer fra nervesystemet. Én patient oplevede ufrivillige muskelkontraktioner.

Behandling af overdosis med efavirenz bør bestå i almindelige, støttende foranstaltninger inklusive monitorering af objektive symptomer og observation af patientens kliniske tilstand. Administration af aktivt kul kan anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet efavirenz. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med efavirenz. Da efavirenz har en høj proteinbindingsgrad, er det usandsynligt, at dialyse vil fjerne signifikante mængder af det fra blodet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale til systemisk anvendelse, non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere.

ATC kode: J05AG03

Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI'er af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 reverse transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant hiv-2 RT eller cellulære DNA-polymeraser (α , β , γ eller δ).

Kardiologisk elektrofysiologi

Virkningen af efavirenz på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, positivt og placebo-kontrolleret QT-overkrydsningsstudie med faste enkeltsekvenser, 3 perioder, 3 behandlinger, hos 58 raske forsøgspersoner beriget for CYP2B6 polymorfismer. Middel C_{max} for efavirenz hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 *6/*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage var 2,25 gange middel C_{max} , der sås hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 *1/*1. Der var et positivt forhold mellem koncentrationen af efavirenz og forlængelsen af QTc-intervallet. På baggrund af forholdet mellem koncentration og QTc-interval er den gennemsnitlige forlængelse af QTc-intervallet og dets øvre grænse for 90%-konfidensintervallet 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6*6/*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage (se pkt. 4.5).

Antiviral aktivitet

Den frie koncentration af efavirenz, der er nødvendig for 90 - 95% hæmning af vildtype- eller zidovudinresistente laboratorieisolater og kliniske isolater *in vitro* var fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinier, perifere mononukleare blodlegemer (PBMC'er) og makrofag-/monocytkulturer.

Resistens

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

K103N var den hyppigst sete RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede markant reboundfænomen af virus i blodet i løbet af kliniske undersøgelser af efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutation blev observeret hos 90% af de patienter, som fik efavirenz, og som havde virologisk svigt. Der blev også observeret substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225, men med lavere frekvenser og ofte kun i kombination med K103N. Mønstret for aminosyresubstitutioner i RT, der er forbundet med resistens over for efavirenz var uafhængigt af de andre antivirale medikamenter, der anvendtes i kombination med efavirenz.

Krydsresistens

Ved cellekultur viste krydsresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin, at K103N-substitutionen giver tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'ere. To ud af tre undersøgte

delavirdinresistente, kliniske isolater var krydsresistente over for efavirenz og indeholdt K103N-substitutionen. Et tredje isolat, som var bærer af en substitution på position 236 af RT, var ikke krydsresistent over for efavirenz.

Virale isolater, der er indhentet fra PBMC'er fra patienter, der var inkluderet i kliniske efavirenzundersøgelser, som viste tegn på behandlingssvigt (reboundfænomen af virus i blodet) blev vurderet med henblik på følsomhed over for NNRTI'ere. 13 isolater, der tidligere var beskrevet som efavirenzresistente, var også resistente over for nevirapin og delavirdin. Man fandt, at 5 af disse NNRTI-resistente isolater havde K103N- eller en valin-til-isoleucin-substitution på position 108 (V108I) i RT. 3 af de testede efavirenz-behandlingssvigtisolater forblev følsomme over for efavirenz ved cellekultur og var også følsomme over for nevirapin og delavirdin.

Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere er lille på grund af de forskellige enzymmål, der er involverede. Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'ere er lille på grund af de forskellige bindingssteder på målet og virkningsmekanismen.

Klinisk virkning

Efavirenz er ikke undersøgt i kontrollerede undersøgelser med patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige CD4 tal < 50 celler/mm³ eller med PI- eller NNRTI-erfarne patienter. Klinisk erfaring i kontrollerede undersøgelser med kombinationer, der inkluderer didanosin eller zalcitabin er begrænset.

To kontrollerede undersøgelser (006 og ACTG 364) af ca. 1 års varighed med efavirenz i kombination med NRTI'ere og/eller PI'ere har vist en reduktion i mængden af virus i blodet til under detektionsgrænsen i assayet og stigning i CD4 lymfocytter hos antiretroviral behandlingsnaive og NRTI-behandlede hiv-inficerede patienter. Undersøgelse 020 viste lignende aktivitet hos NRTI-behandlede patienter i 24 uger. I disse undersøgelser var efavirenz-dosis 600 mg en gang dagligt; indinavirdosis på 1.000 mg hver 8. time blev anvendt i kombination med efavirenz og 800 mg hver 8. time blev anvendt uden efavirenz. Nelfinavirdosis var 750 mg 3 gange dagligt. Standarddoserne af NRTI'ere, givet hver 12. time, blev anvendt i hver af disse studier.

Undersøgelse 006, en randomiseret, ublindt undersøgelse, sammenlignede efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1.266 patienter, som ikke tidligere var behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTI'ere eller PI'ere. Det gennemsnitlige CD4 celledetal ved baseline var 341 celler/mm³ og gennemsnitlig hiv-RNA niveau var 60.250 kopier/ml. I Table 3 ses effektresultaterne for Undersøgelse 006, for en undergruppe af 614 patienter, som havde været inkluderet i mindst 48 uger. I analysen af responsraten (non-completer lig med failure analysen [NC = F]), blev patienter, der udgik af studiet tidligt uanset grund, patienter som manglede en hiv-RNA måling, som enten var forudgået eller blev efterfulgt af en måling over assaygrænsen, formodet at have hiv-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml på de manglende tidspunkter.

Tabel 3: Effekteresultat for undersøgelse 006

Behandlingsregime ^d	N	Respons hyppigheder (NC = F ^a) Plasma hiv-RNA		Middelændring fra baseline-CD4 celletal Celler/mm ³ (S.E.M.) ^c
		< 400 kopier/ml (95% C.I.) ^b	< 50 kopier/ml (95% C.I.) ^b	
		48 uger	48 uger	48 uger
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, non-completer = failure

^b C.I., konfidensinterval.

^c S.E.M. Standard afvigelse på middelværdi

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin, 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Langtidsresultater efter 168 uger i Undersøgelse 006 (160 patienter fuldførte undersøgelsen med EFV+IDV, 196 med EFV+ZDV+3TC og 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) tyder på varigt respons med hensyn til mængden af patienter med hiv RNA < 400 kopier/ml, hiv RNA < 50 kopier/ml og med hensyn til middelændring fra baseline af CD4 celletal.

Effekteresultater for undersøgelse ACTG 364 og 020 kan ses i tabel 4. Undersøgelse ACTG 364 omfattede 196 patienter, som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Undersøgelse 020 omfattede 327 patienter som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Lægen kunne skifte patienternes NRTI regime ved indgangen til studiet. Responsraten var højest for de patienter, som skiftede NRTI'ere.

Tabel 4: Effekteresultater for undersøgelse ACTG 364 og 020

Undersøgelsesnr./ Behandlingsregimer ^b	n	%	Respons hyppigheder (NC = F ^a) Plasma hiv-RNA		Middelændring fra baseline-CD4 celletal celler/mm ³ (S.E.M.) ^d
			(95% C.I.) ^c	(95% C.I.)	
Undersøgelse ACTG 364 48 uger			< 500 kopier/ml	< 50 kopier/ml	
EFV + NFV + NRTI'ere	65	70	(59, 82)	---	107 (17,9)
EFV + NRTI'ere	65	58	(46, 70)	---	114 (21,0)
NFV + NRTI'ere	66	30	(19, 42)	---	94 (13,6)
Undersøgelse 020 24 uger			< 400 kopier/ml	< 50 kopier/ml	
EFV + IDV + NRTI'ere	157	60	(52, 68)	49 (41, 58)	104 (9,1)
IDV + NRTI'ere	170	51	(43, 59)	38 (30, 45)	77 (9,9)

^a NC = F, noncompleter = failure

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

^c C.I., konfidensinterval for antal patienter med respons

^d S.E.M., Standard afvigelse på middelværdi

--- Ikke udført

Pædiatrisk population

Studie AI266922 var et ikke-blindet studie til evaluering af SUSTIVAs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviral-naive og -erfarne pædiatriske patienter. 37 patienter, mellem 3 måneder og 6 år (gennemsnit 0,7 år) blev behandlet med SUSTIVA. Ved *baseline* var det mediane plasma-hiv-RNA 5,88 log₁₀-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 1.144 celler/mm³, og median-CD4+ procent var 25%. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 132 uger; 27% af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57% (21/37) og 46% (17/37). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 215 celler/mm³, og den mediane stigning i CD4+ procent var 6%.

Studie PACTG 1021 var et ikke-blindet studie til evaluering af SUSTIVAs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviral-naive pædiatriske patienter. 43 patienter, mellem 3 måneder og 21 år (gennemsnit 9,6 år) blev behandlet med SUSTIVA. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-RNA 4,8 log₁₀-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 367 celler/mm³, og median-CD4+ procent var 18%. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 181 uger; 16% af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 77% (33/43) og 70% (30/43). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 238 celler/mm³, og den mediane stigning i CD4+ procent var 13%.

Studie PACTG 382 var et ikke-blindet studie til evaluering af SUSTIVAs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med en nelfinavir og en NRTI hos antiretroviral-naive og NRTI-erfarne pædiatriske patienter. 102 patienter, mellem 3 måneder og 16 år (gennemsnit 5,7 år) blev behandlet med SUSTIVA. 87% af patienterne havde tidligere modtaget antiretroviral behandling. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-RNA 4,57 log₁₀-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 755 celler/mm³, og median-CD4+ procent var 30%. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 118 uger; 25% af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57% (58/102) og 43% (44/102). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 128 celler/mm³, og den mediane stigning i CD4+ procent var 5%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De højeste efavirenz-plasmakoncentrationer på 1,6 - 9,1 µM blev nået senest 5 timer efter orale enkelt-doser på 100 - 1.600 mg, der blev indgivet til ikke-inficerede frivillige. Der blev set dosisrelaterede stigninger i C_{max} og AUC for doser på op til 1.600 mg. Stigningerne var mindre end proportionale, hvilket tyder på formindsket absorption ved højere doser. Tiden indtil peak plasmakoncentrationer (3 - 5 timer) ændredes ikke efter multiple doseringer, og steady-state plasmakoncentrationerne blev nået på 6 - 7 dage.

For hiv-inficerede patienter i steady-state var middel-C_{max}, middel-C_{min} og middel-AUC lineære ved en daglig dosis på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 patienter, der fik efavirenz 600 mg 1 gang dagligt var gennemsnitlige steady-state C_{max} 12,9 ± 3,7 µM (29%) [gennemsnit ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57%) og AUC 184 ± 73 µM·t (40%).

Virkning af mad

Biotilgængeligheden af en enkelt-dosis på 600 mg efavirenz hos ikke-inficerede frivillige blev forøget med henholdsvis 22% og 17%, når dosen blev givet med et måltid med stort fedtindhold eller med et måltid af normal sammensætning i forhold til biotilgængeligheden af en 600 mg dosis, der blev indtaget under faste (se pkt. 4.4).

Biotilgængeligheden af indholdet i hårde kapsler i blandinger med føde som bindemidler

Hos sunde voksne undersøgelsespersoner, opfylder efavirenz AUC's kriterier for AUC-biotilgængeligheden for lægemiddel i intakte kapsler, ved indgivelse i form af tre (3) 200 mg hårde kapsler blandet med to (2) tsk. af et bestemt fødebindemiddel (æblemest, marmelade, yoghurt eller modernælkserstatning) på fastende mave.

Fordeling

Efavirenz har en høj bindingsgrad (cirka 99,5 - 99,75%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 9), som fik efavirenz 200 - 600 mg 1 gang dagligt i mindst 1 måned, lå koncentrationerne i cerebrospinalvæsken mellem 0,26 til 1,19% (gennemsnit 0,69%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Denne procentdel er ca. 3 gange højere end den ikke-proteinbundne (frie) fraktion af efavirenz i plasma.

Biotransformation

Humane undersøgelser og *in vitro*-undersøgelser med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af cytokrom P450-systemet med efterfølgende glucuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-undersøgelserne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isoenzymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmede P450 isoenzymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-undersøgelser hæmmede efavirenz ikke CYP2E1 og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

Efavirenz plasmaeksposering kan øges hos patienter med homozygot-G516T, der er en genetisk variant af CYP2B6-isoenzymet. De kliniske implikationer af en sådan forbindelse er ukendte; muligheden for øget hyppighed af efavirenzassocierede bivirkninger kan dog ikke udelukkes, ligesom sværhedsgraden af disse ikke er kendt.

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme, hvilket kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200 - 400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22 - 42% lavere) end forudset samt kortere halveringstid sammenlignet med enkelt dosisadministration (se nedenfor). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksposeringen for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduceres ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 2).

Selvom *in vitro* data antyder, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modstridende rapporter om både øget og nedsat eksposering for substrater af disse enzymer ved samtidig administration af efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten ved samtidig administration er ikke klarlagt.

Elimination

Efavirenz har en forholdsvis lang halveringstid på mindst 52 timer efter enkelt doser og 40 - 55 timer efter multiple doser. Ca. 14 - 34% af en isotopmærket dosis af efavirenz blev genfundet i urinen, og mindre end 1% af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet efavirenz.

Leverinsufficiens

I en undersøgelse med enkelt dosering blev halveringstiden fordoblet hos den enkelte patient med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C), hvilket indikerer en risiko for en langt større grad af akkumulering. En undersøgelse med multiple doser viste ingen signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik hos patienter med mild leverinsufficiens (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontrolgrupperne. Der var ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om moderat eller svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse B eller C) påvirker efavirenz' farmakokinetik.

Køn, race, ældre

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

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske parametre for efavirenz ved steady state hos pædiatriske patienter blev forudsagt af en farmakokinetisk populationsmodel og er sammenfattet i Tabel 5 med vægtintervaller, som svarer til de anbefalede doser.

Tabel 5: Efavirenz' forudsagte farmakokinetik ved *steady rate* (kapsler/kapselpulver) hos hiv-inficerede pædiatriske patienter

Kropsvægt	Dosis	Gennemsnitlig AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·t	Gennemsnitlig C _{max} μg/ml	Gennemsnitlig 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 Prækliniske sikkerhedsdata

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsbestemmelser.

Efavirenz inducerede føtal resorption hos rotter. Der er set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenzbehandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis der resulterede i efavirenzkoncentrationer i plasma lig dem set hos mennesker. Anencefali og unilateral anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenzbehandlede rotter og kaniner.

Der er set biliær hyperplasi hos cynomolgusaber, der havde fået efavirenz i ≥ 1 år i en dosis, der resulterede i middel-AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik anbefalet dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i ≥ 1 år, ved doser der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end dem, der er set hos mennesker ved anbefalet dosis (se pkt. 4.4 og 4.8).

Carcinogenecitetsundersøgelser har vist øget incidens af hepatiske og pulmonære tumorer hos hunmus, men ikke hos hannus. Hverken mekanismen for tumordannelse eller den potentielle relevans for mennesker er kendt.

Carcinogenitetsundersøgelser på hannus samt han- og hunrotter var negative. Selvom carcinogenicitetspotentialet hos mennesker ikke er kendt, antyder disse data, at efavirenz' kliniske fordele opvejer den mulige carcinogenicitet hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler

Kapselkerne: Natriumlaurilsulfat, Lactosemonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstivelsesglycollat

Kapselskal: Gelatine, Natriumlaurilsulfat, Gul jernoxid (E172), Titandioxid (E171), Siliciumdioxid (E551)

Prægeblæk: Cochenillecarminsyre (E120), Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171).

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler

Kapselkerne: Natriumlaurilsulfat, Lactosemonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstivelsesglycollat

Kapselskal: Gelatine, Natriumlaurilsulfat, Titandioxid (E171), Siliciumdioxid (E551)

Prægeblæk: Cochenillecarminsyre (E120), Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171)

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler

Kapselkerne: Natriumlaurilsulfat, Lactosemonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstivelsesglycollat

Kapselskal: Gelatine, Natriumlaurilsulfat, Gul jernoxid (E172), Siliciumdioxid (E551)

Prægeblæk: Cochenillecarminsyre (E120), Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler

3 år.

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler

For beholderen: 3 år.

For blister: 2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler

HDPE-flasker med børnesikret polypropylenlåg. Hver æske indeholder 1 flaske med 30 hårde kapsler.

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler

HDPE-flasker med børnesikret polypropylenlåg. Hver æske indeholder 1 flaske med 30 hårde kapsler.

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler

HDPE-beholdere med børnesikret polypropylenlåg. Hver æske indeholder 1 flaske med 90 hårde kapsler.

Pakninger med 42 x 1 hårde kapsler i aluminium/PVC perforeret enkeltdosis blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Pædiatrisk population

Til patienter, der er mindst 3 måneder gamle og vejer mindst 3,5 kg, og som ikke kan sluge hårde kapsler, kan kapslens indhold indgives med en lille mængde føde (1-2 tsk.) ved brug af kapselpulver-indgivelsesmetoden. Patienter og plejere skal instrueres i at åbne kapslen forsigtigt for at undgå spild eller spredning af kapslens indhold til luften. Det anbefales, at man holder kapslen med toppen vendt opad, mens man trækker kapslens top af og blander kapslens indhold med føden i en lille beholder. Blandingen skal gives så hurtigt som muligt, og ikke mere end 30 min. efter opblandingen. Efter indgivelse af efavirenz-blandingen blandes yderligere en lille mængde føde (ca. 2 tsk.) i den tomme beholder, der røres rundt for at finfordele eventuelt resterende medicin, og dette administreres til patienten. Der bør ikke indtages yderligere føde i op til 2 timer efter indgivelse af efavirenz.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/110/001 – 004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 28. maj 1999

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 23. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 600 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 249,6 mg lactose (i form af monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Mørkegule, kapselformede, præget med "SUSTIVA" på begge sider.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SUSTIVA er indiceret til antiviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus -1 (hiv-1) inficerede voksne, unge og børn fra 3 måneder og opefter, som vejer mindst 3,5 kg.

SUSTIVA er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige patienter med CD4 tal < 50 celler/mm³, eller efter svigtende effekt af proteasehæmmerregimer (PI). Selvom der ikke er dokumenteret krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere, er der i øjeblikket ikke tilstrækkelige data med hensyn til effekten af efterfølgende brug af PI-baseret kombinationsbehandling efter svigtende effekt af regimer, der inkluderer SUSTIVA.

For et resumé af kliniske og farmakodynamiske oplysninger se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør initieres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Efavirenz skal gives i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

For at forbedre tolerabiliteten af uønskede reaktioner fra nervesystemet anbefales dosering ved sengetid (se pkt. 4.8).

Voksne og unge over 40 kg

Den anbefalede dosis af efavirenz i kombination med nukleosidanaloge reverse transkriptasehæmmere (NRTI'ere) med eller uden en PI'er (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt 1 gang dagligt.

Efavirenz filmovertrukne tabletter er ikke egnede til børn, der vejer mindre end 40 kg. Der findes efavirenz hårde kapsler til disse patienter.

Dosisjustering

Hvis efavirenz administreres sammen med voriconazol, skal vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og dosis af efavirenz skal reduceres med 50%, dvs. til 300 mg en gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol er ophørt, bør den initiale dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz administreres sammen med rifampicin til voksne, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at øge dosis af efavirenz til 800 mg/dag (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nyreinsufficiens

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

Pædiatrisk population

Efavirenz' sikkerhed og virkning hos børn under 3 måneder, eller børn der vejer under 3,5 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Leverinsufficiens

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

Indgivelsesmetode

Det anbefales, at SUSTIVA tages på tom mave. De forhøjede koncentrationer af efavirenz, som er observeret efter administration af SUSTIVA sammen med mad, kan føre til en øgning i bivirkningsfrekvensen (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Efavirenz må ikke gives samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller sekalealkaloider (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin) da konkurrence om CYP3A4 fra efavirenz kan resultere i hæmning af metabolismen. Dette kan medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende uønskede reaktioner [fx hjertearytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression] (se pkt. 4.5).

Elbasvir og grazoprevir bør ikke anvendes sammen med efavirenz på grund af potentiel signifikant fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler som indeholder Prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) på grund af risiko for reduktion i plasmakoncentrationer samt reduceret klinisk effekt af efavirenz (se pkt. 4.5).

Patienter med:

- pludseligt dødsfald eller medfødt forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammer i familien eller med alle andre kliniske tilstande, som vides at forlænge QTc-intervallet.

- symptomatisk hjertearytmi i anamnesen eller klinisk relevant bradykardi eller kongestivt hjertesvigt ledsaget af nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion.
- alvorlig forstyrrelse af elektrolytbalancen, fx hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Patienter der tager lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmisk).

Disse lægemidler omfatter:

- antiarytmika klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flecainid
- visse malariamidler
- methadon.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Efavirenz og den faste kombinationstablet indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil, bør ikke administreres samtidigt medmindre det er nødvendigt for dosisjustering (fx ved samtidig behandling med rifampicin).

Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikant fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.5).

Ved ordinerings af medicin til brug sammen med efavirenz, bør lægen rådføre sig med det pågældende produktresumé.

Hvis et eller flere antiretrovirale lægemidler i et kombinationsregime afbrydes på grund af mistanke om intolerance, skal samtidig seponering af alle antiretrovirale lægemidler alvorligt overvejes. De antiretrovirale lægemidler skal reintroduceres på samme tid, efter symptomerne på intolerance er forsvundet. Intermitterende monoterapi og sekventiel reintroduktion af antiretrovirale lægemidler kan ikke tilrådes på grund af forøget risiko for selektion af resistent virus.

Udslæt

Der er rapporteret let til moderat udslæt i kliniske studier med efavirenz, og dette forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos færre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz. Incidensen af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Efavirenz skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, skal det også overvejes at afbryde behandlingen med andre antiretrovirale lægemidler for at undgå udvikling af resistent virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz er begrænset hos patienter, hvor behandling med andre antiretrovirale lægemidler fra NNRTI-klassen blev seponeret (se pkt. 4.8). Efavirenz bør ikke gives til patienter, som har haft livstruende kutan reaktion (fx. Stevens-Johnsons syndrom), mens de fik en anden NNRTI.

Psykiatriske symptomer

Der er indberettet psykiatriske bivirkninger hos patienter, der er behandlet med efavirenz. Patienter med psykiatriske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkninger. Specielt var alvorlig depression mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende opførsel og katatoni. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer såsom svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relaterede til brugen af efavirenz, og hvis dette er tilfældet, for at beslutte hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

Symptomer, der inkluderer, men ikke er begrænsede til, svimmelhed, søvnløshed, søvnighed, nedsat koncentrationsevne og abnorme drømme er hyppigt indberettede uønskede reaktioner hos patienter i kliniske undersøgelser i behandling med efavirenz 600 mg dagligt (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis inden for de første 1 - 2 dage af behandlingen og svinder sædvanligvis efter de første 2 - 4 uger. Patienterne bør informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis bedres ved fortsat behandling, og at de ikke er indikatorer for, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiatriske symptomer.

Kramper

Der er set krampeanfald hos voksne og pædiatriske patienter i efavirenzbehandling, disse patienter havde sædvanligvis krampeanfald i anamnesen. Patienter, som får krampestillende lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres i leveren, som fx phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan have brug for periodisk monitorering af plasmaniveauer. I en interaktionsundersøgelse sås lavere carbamazepin plasmakoncentrationer, når carbamazepin blev administreret sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

Levertilfælde

Nogle få af de tilfælde af leversvigt, der er indberettet efter markedsføring, forekom hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverenzymene bør overvejes hos patienter uden hepatisk dysfunktion i anamnesen eller andre risikofaktorer.

Forlænget QTc-interval

Der er set forlænget QTc-interval ved anvendelse af efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Overvej alternativer til efavirenz, når dette administreres sammen med et lægemiddel med kendt risiko for *torsade de pointes*, eller når det administreres til patienter med høj risiko for at få *torsade de pointes*.

Administration af efavirenz sammen med mad kan øge efavirenzeksponeringen (se pkt. 5.2) og kan føre til øget bivirkningshyppighed (se pkt. 4.8). Det anbefales, at efavirenz tages på tom mave, helst ved sengetid.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni fremkaldt af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Vægt og metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Særlige populationer

Leversygdom

Efavirenz er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2) og bør ikke gives til patienter med moderat leverinsufficiens, da data er utilstrækkelige til at afgøre, om dosisjustering er nødvendig. På grund af den omfattende cytokrom P450-medierede metabolisering af efavirenz og den begrænsede kliniske erfaring hos patienter med kronisk leverlidelse, skal der udvises forsigtighed ved administration af efavirenz til patienter med mild leverinsufficiens. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt med henblik på dosisrelaterede bivirkninger, specielt symptomer fra nervesystemet. Der bør med jævne mellemrum udføres laboratorieundersøgelser med henblik på vurdering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

Sikkerhed og effekt hos patienter med underliggende signifikant leversygdom er ikke fastlagt. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som får antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, inkl. kronisk aktiv hepatitis har øget frekvens af leverfunktionsabnormaliteter under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdom eller persisterende forhøjelser af serumtransaminaser til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet, skal fordelene ved fortsat behandling med efavirenz vurderes i forhold til de ukendte risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter bør det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der er behandlet med andre lægemidler, der sættes i forbindelse med levertoksicitet, anbefales monitorering af leverenzymen. Ved samtidig antiviral behandling af Hepatitis B eller C, henvises til det pågældende produktresumé.

Nyreinsufficiens

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

Ældre patienter

Antallet af ældre patienter, der er vurderet i kliniske undersøgelser, er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre patienter.

Pædiatrisk population

Efavirenz er ikke vurderet hos børn under 3 måneder og børn, som vejer mindre end 3,5 kg. Derfor bør efavirenz ikke gives til børn under 3 måneder. Efavirenz filmovertrukne tabletter er ikke egent til børn, som vejer mindre end 40 kg.

Udslæt er indberettet hos 59 ud af 182 børn (32%), der er blevet behandlet med efavirenz; udslættet var alvorligt hos seks patienter. Profylakse med passende antihistaminer

Lactose

Patienter med sjældne, arvelige sygdomme som galactoseintolerance, en særlig for lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Substrater for disse enzymer opnår muligvis lavere plasmakoncentrationer, når de administreres sammen med efavirenz. *In vitro* hæmmer efavirenz også CYP3A4. Teoretisk kan efavirenz derfor i begyndelsen øge eksponeringen for CYP3A4-substrater, og forsigtighed er påkrævet ved samtidig administration af CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9. Der er dog også blevet observeret hæmning *in vitro*, og nettoeffekten ved samtidig administration af substrater for disse enzymer er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Efavirenzekspoeningen kan være øget, når det gives sammen med lægemidler (fx ritonavir) eller føde (fx grapefrugtjuice), som hæmmer CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Lægemiddelstoffer eller naturlægemidler (fx *Ginkgo biloba* og perikon, der inducerer disse enzymer, kan medføre nedsat plasmakoncentration af efavirenz. Samtidig brug af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af *Ginkgo biloba* frarådes (se pkt. 4.4).

QT-forlængende lægemidler

Efavirenz er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af lægemidler (der kan medføre forlænget QTc-interval og *torsade de pointes*) såsom: antiarytmika klasse IA og III, neuroleptika og antidepressiva, visse antibiotika inklusive lægemidler fra følgende klasser: makrolider, fluoroquinoloner, imidazol og triazol antimykotika, visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, visse malariamidler og methadon (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Kontraindikationer ved samtidig brug

Efavirenz må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin), da hæmning af disses metabolisme kan føre til alvorlige livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

Samtidig administration af efavirenz med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir forårsaget af induktion af CYP3A4. (se pkt. 4.3).

*Perikon (*Hypericum perforatum*)*

Samtidig administration af efavirenz og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Plasmakoncentrationen af efavirenz kan reduceres ved samtidig anvendelse af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis patienten allerede tager perikon, skal dette seponeres og de virale niveauer og evt. efavirenzkoncentrationen kontrolleres. Koncentrationen af efavirenz kan stige, når perikon seponeres, og det kan være nødvendigt at justere dosis. Perikons induktionsevne kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3).

Andre interaktioner

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

Tabel 1: Interaktion mellem efavirenz og andre lægemidler hos voksne

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA		
Lægemidler mod hiv		
Proteasehæmmere (PIer)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg én gang dagligt/100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administration af atazanavir og et NNRTI er nødvendig, bør det overvejes at øge dosis for både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg sammen med efavirenz med tæt klinisk monitorering.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz 400 mg én gang dagligt/200 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt, alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 12*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs C _{min} kan have negativ indflydelse på effekten af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg to gange dagligt*/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) *lavere end anbefalede doser. Tilsvarende resultater forventes ved de anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4-hæmning)	Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt kan resultere i suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal bruges i kombination med darunavir/ritonavir, bør darunavir/ritonavir-regime på 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Denne kombination bør anvendes med forsigtighed. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler. Se også ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis muligt^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Anbefales ikke, da eksponering over for begge PI'er forventes at være betydeligt nedsat.
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Der sås en lignende reduktion i indinavireksponering, når indinavir 1.000 mg q8h blev givet sammen med efavirenz 600 mg dagligt. (CYP3A4-induktion)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.</p>	Selvom den kliniske betydning af nedsat indinavirkoncentration ikke er fastslået, bør omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion tages i betragtning, når der vælges et regime, der både indeholder efavirenz og indinavir.
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg to gange dagligt/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometrisk gennemsnitligt C_{min} for indinavir (0,33 mg/l), når det blev givet sammen med ritonavir og efavirenz, var højere end det gennemsnitlige historiske C_{min} (0,15 mg/l), når indinavir blev givet alene ved 800 mg q8h. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 6) var indinavirs og efavirenz' farmakokinetik generelt sammenlignelig med data fra ikke-inficerede frivillige.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz, når det gives sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p> <p>Se også ritonavir nedenfor.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
<p>Lopinavir/ritonavir/bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavirtabletter/efavirenz (400/100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt) (500/125 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)</p>	<p>Væsentligt fald i lopinavir-eksponering.</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: Samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz.</p>	<p>Sammen med efavirenz bør en øgning af dosis for lopinavir/ritonavir blød kapsel eller oral opløsning på 33% overvejes (4 kapsler/~ 6,5 ml to gange dagligt i stedet for 3 kapsler/5 ml to gange dagligt). Forsigtighed tilrådes, da denne dosisjustering kan være utilstrækkelig hos nogle patienter. Dosering af lopinavir/ritonavirtabletter bør øges til 500/125 mg to gange dagligt, når de administreres sammen med efavirenz 600 mg én gang dagligt. Se også ritonavir nedenfor.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg én gang dagligt)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 33) Kombinationen var generelt veltolereret.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Ritonavir/efavirenz (500 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Ritonavir: AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) AUC aften: ↔ C_{max} morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) C_{max} aften: ↔ C_{min} morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)^b C_{min} aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)^b (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme). Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, var kombinationen ikke veltolereret (bl.a. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesier og forhøjede leverenzymen). Tilstrækkelige data vedrørende tolerans af efavirenz sammen med ritonavir 100 mg i lav dosis (én eller to gange dagligt) er ikke tilgængelige.</p>	Når efavirenz gives sammen med ritonavir i lav dosis, bør muligheden for stigning i incidensen af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes på grund af eventuel farmakodynamisk interaktion.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling. Se også ritonavir ovenfor. Brug af efavirenz sammen med saquinavir som eneste proteasehæmmer anbefales ikke.
CCR5-antagonist		
Maraviroc/efavirenz (100 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Maraviroc: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Koncentrationen af efavirenz er ikke målt, ingen effekt forventes.</p>	Se produktresuméet for lægemiddel indeholdende maraviroc.
Intergrasehæmmer af genoverførelse		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdoser/ -)	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1-induktion)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
NRTIer og NNRTIer		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med efavirenz og NRTIer ud over lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproxil. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da NRTIer metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme etaboliseringsenzymmer og eliminationsveje.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
NNRTIer/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to af NNRTIerne ikke viste sig at være gunstig med hensyn til effektivitet og sikkerhed, anbefales samtidig administration af efavirenz og en anden NNRTI ikke.
Lægemidler mod hepatitis C-virus		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 gange dagligt/600 mg en gang dagligt)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A-induktion – indvirkning på boceprevir) *0-8 timer Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller stigning i estimeret gennemsnitsratio på ≤25%	Boceprevirs plasmakoncentration faldt, når det blev administreret sammen med efavirenz. Den kliniske konsekvens af denne reduktion i boceprevirs dal-plasmakoncentration er ikke blevet vurderet direkte.
Telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg en gang dagligt)	Telaprevir (i forhold til 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir administreres samtidigt, skal der gives telaprevir 1,125 mg hver 8. time.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Simeprevir/efavirenz (150 mg en gang dagligt/600 mg en gang dagligt)	<p>Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ingen indvirkning (↔) svarer til et fald i estimeret gennemsnitsratio på ≤20% eller en stigning på ≤25% (CYP3A4-induktion)</p>	<p>Samtidig administration af simeprevir og efavirenz resulterede i signifikant nedsat plasma-simeprevir som følge af CYP3A-induktion forårsaget af efavirenz, hvilket kan resultere i et tab af terapeutisk effekt af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og efavirenz frarådes.</p>
Sofosbuvir/velpatasvir	<p>↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz</p>	<p>Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz medførte et fald (ca. 50%) ved systemisk eksponering af velpatasvir. Virkningsmekanismen for velpatasvir er induktion af efavirenz af CYP3A og CYP2B6. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for sofosbuvir/velpatasvir for yderligere information.</p>
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	<p>↓velpatasvir ↓voxilaprevir</p>	<p>Samtidig administration af velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir med efavirenz anbefales ikke, da det kan medføre fald i koncentrationerne af velpatasvir og voxilaprevir. Se ordineringsoplysningerne for velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir for yderligere information.</p>

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Proteasehæmmer: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Samtidig administration af efavirenz med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tab skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir og grazoprevir forårsaget af induktion af CYP3A4. Se ordineringsoplysningerne for elbasvir/grazoprevir for yderligere information.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz kan medføre signifikant fald i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir og medføre nedsat terapeutisk effekt. Samtidig administration af glecaprevir pibrentasvir med efavirenz anbefales ikke. Se ordineringsoplysningerne for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere information.
Antibiotika		
Azithromycin/efavirenz (600 mg enkeltdosis/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Clarithromycin/efavirenz 500 mg q12h/400 mg én gang dagligt)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Clarithromycins 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Udslæt forekom hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.	Den kliniske betydning af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentration er ikke kendt. Alternativer til clarithromycin (fx azithromycin) kan overvejes. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Andre makrolidantibiotika (fx erythromycin)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin/efavirenz (300 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige dosis rifabutin bør øges med 50%, når det administreres sammen med efavirenz. Overvej fordobling af rifabutindosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen sammen med efavirenz. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages individuelle hensyn til tolerabilitet og virologisk respons ved dosisjustering (se pkt. 5.2).
Rifampicin/efavirenz (600 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Taget sammen med rifampicin kan øgning af efavirenz dosis til 800 mg dagligt hos voksne, der vejer 50 kg eller derover, give samme eksponering som en daglig dosis på 600 mg taget uden rifampicin. Den kliniske effekt af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Der skal tages hensyn til individuel tolerans og virologisk respons, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for rifampicin, inklusive 600 mg.
Antimykotika		
Itraconazol/efavirenz (200 mg hver 12. time/600 mg én gang dagligt)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazolkoncentrationen: CYP3A4-induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk forandring.	Da dosisrekommendation for itraconazol ikke kan gives, bør alternativ antimykotisk behandling overvejes.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Posaconazol/efavirenz --/400 mg én gang dagligt	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig anvendelse af posaconazol og efavirenz bør undgås medmindre fordelen for patienten opvejer risikoen.
Voriconazol/efavirenz (200 mg to gange dagligt/400 mg én gang dagligt) Voriconazol/efavirenz (400 mg to gange dagligt/300 mg én gang dagligt)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 til ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 til ↑ 53)* Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 til ↑ 29)** C _{max} : ↔** *sammenlignet med 200 mg alene to gange dagligt **sammenlignet med 600 mg alene én gang dagligt (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)	Når efavirenz administreres sammen med voriconazol, bør vedligeholdelsesdosis for voriconazol øges til 400 mg to gange dagligt, og efavirenz-dosis skal reduceres med 50%, dvs. 300 mg én gang dagligt. Når behandling med voriconazol ophører, bør den initiale dosering for efavirenz genoptages.
Fluconazol/efavirenz (200 mg én gang dagligt/400 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Ketoconazol og andre imidazol-antimykotika	Interaktion er ikke undersøgt.	Data er ikke tilgængelige mhp. doseringsanbefaling.
Malariamidler		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser af 4 tabletter over 3 dage/600 mg en gang dagligt)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Forsigtighed tilrådes når efavirenz og artemether/lumefantrin-tabletter tages samtidigt, da fald i koncentrationen af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i nedsat effekt mod malaria.
Atovaquon og proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg én gang dagligt)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig anvendelse af atovaquon/proguanil og efavirenz bør undgås.
Anthelmintikum		

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis muligt^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Praziquantel/efavirenz eller ritonavir (enkeltdosis)	Praziquantel: AUC: ↓ 77%	Samtidig anvendelse med efavirenz anbefales ikke på grund af et signifikant fald i koncentrationer af praziquantel i plasma, med risiko for behandlingssvigt på grund af øget levermetabolisme for efavirenz. Hvis kombinationen er nødvendig, skal en øget dosis af praziquantel overvejes.
ANTACIDA		
Aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simeticon antacida/efavirenz (30 ml enkeltdosis/400 mg enkeltdosis) Famotidin/efavirenz (40 mg enkeltdosis/400 mg enkeltdosis)	Hverken aluminium-/magnesiumhydroxidantacida eller famotidin ændrede absorptionen af efavirenz.	Samtidig administration af efavirenz og lægemidler, som ændrer gastrisk pH, forventes ikke at påvirke absorptionen af efavirenz.
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/efavirenz (2 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Disse forandringer anses ikke for at være klinisk signifikante.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Efavirenz kan medføre stigning eller fald i warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentration og virkning.	Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være nødvendig.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepin-koncentrationen: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationen: CYP3A4- og CYP2B6-induktion). Steady-state AUC, C _{max} og C _{min} for den aktive carbamazepineoxid-metabolit forblev uændret. Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke undersøgt.	Dosisrekommendation kan ikke gives. Et alternativt antikonvulsivum bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentration bør monitoreres regelmæssigt.
Phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymmer	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen for phenytoin, phenobarbital og andre antikonvulsiva, som er substrater for CYP-isoenzymmer, kan eventuelt falde eller stige, når disse administreres samtidigt med efavirenz.	Når efavirenz administreres sammen med et antikonvulsivum, som er et substrat for CYP-isoenzymmer, bør regelmæssig monitorering af antikonvulsiva-koncentrationen foretages.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg to gange dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik. Begrænsede data antyder, at der ikke er klinisk signifikant effekt på valproinsyres farmakokinetik.	Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz. Patienterne bør monitoreres mhp. kontrol af krampeanfald.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og derfor konkurrerer de sandsynligvis ikke om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRIer)		
Sertralin/efavirenz (50 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Øgning af sertralindosis bør baseres på klinisk respons. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Paroxetin/efavirenz (20 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. stærk CYP2D6-hæmmende virkning, forventes samme mangel på interaktion for fluoxetin.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
Noradrenalin og dopamin genoptagelseshæmmer		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (som depot)/600 mg én gang dagligt]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropiondosis bør baseres på klinisk respons, men den maksimale anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
ANTIISTAMINER		
Cetirizin/efavirenz (10 mg enkeltdoser/600 mg én gang dagligt)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 til ↓ 30) Disse ændringer anses ikke for at være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER		
Calciumantagonister		
Diltiazem/efavirenz (240 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion)</p> <p>Stigningen i efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for at være klinisk signifikant.</p>	Dosisjustering af diltiazem bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for diltiazem). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt. Når efavirenz gives sammen med en calciumkanalblokker, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, kan calciumkanalblokkerens plasmakoncentration potentielt blive reduceret.	Dosisjustering af calciumkanalblokkere bør foretages ud fra klinisk respons (se SPC for calciumkanalblokkeren).
LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER		
HMG Co-A reductasehæmmere		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26)</p> <p>2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23)</p> <p>4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51)</p> <p>Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af atorvastatin kan være påkrævet (se SPC for atorvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervaller hvis muligt^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Pravastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af pravastatin kan være påkrævet (se SPC for pravastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Simvastatin/efavirenz (40 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A reductasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC- eller C _{max} -værdier.	Kolesterolniveauerne bør monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af simvastatin kan være påkrævet (se SPC for simvastatin). Dosisjustering er ikke nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles i stor udstrækning uændret via fæces, interaktion med efavirenz forventes derfor ikke.	Dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.
HORMONELLE KONTRACEPTIVA		
Oral: Ethinylestradiol + norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme). Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse påvirkninger er ikke kendt.	En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes som supplement til hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.6).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg enkelt dosis DMPA intramuskulært)	I en 3-måneders interaktionsundersøgelse af lægemidlerne sås ingen signifikante forskelle i MPA's farmakokinetiske parametre mellem de forsøgspersoner, der fik antiretroviral behandling indeholdende efavirenz og de forsøgspersoner, der ikke fik antiretroviral behandling. Lignende resultater blev observeret af andre investigatore, selvom MPA's plasmakoncentration varierede mere i den anden undersøgelse. I begge undersøgelser forblev progesteronkoncentrationen i plasma lav hos de forsøgspersoner, der fik efavirenz og DMPA, forenelig med suppression af ovulationen.	På grund af den begrænsede tilgængelige information skal der anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Der kan forventes nedsat eksponering for etonogestrel (CYP3A4-induktion). Der har efter markedsføring været enkelte rapporter om kontraceptivt svigt af etonogestrel hos efavirenz-eksponerede patienter.	Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode som supplement til hormonelle kontrceptiva (se pkt. 4.6).
IMMUNSUPPRESSIVA		
Immunsuppressiva metaboliseres via CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Nedsat eksponering af det immunsuppressive lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz' eksponering.	Dosisjustering kan være nødvendig for det immunsuppressive lægemiddel. Tæt monitorering af de immunsuppressive koncentrationer anbefales i mindst 2 uger (indtil stabil koncentration er nået), når behandling med efavirenz igangsættes eller seponeres.
IKKE-OPIOID ANALGESIK		
Metamizol/Efavirenz	Samtidig administration af efavirenz og metamizol, som er en inducer af metaboliserende enzymer inklusive CYP2B6 og CYP3A4, kan medføre en reduktion i plasmakoncentrationer af efavirenz med potentielt fald i klinisk effekt.	Derfor tilrådes forsigtighed, når metamizol og efavirenz administreres samtidigt; klinisk respons og/eller lægemiddelniveauer skal overvåges efter behov.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område (dosis)	Indvirkning på lægemiddelkoncentrationen, gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervaller hvis muligt ^a (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administration med efavirenz
OPIOIDER		
Methadon/efavirenz (stabil vedligeholdelse, 35-100 mg én gang dagligt/600 mg én gang dagligt)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion). I en undersøgelse med hiv-inficerede brugere af intravenøse stoffer resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i nedsat plasmakoncentration af methadon og abstinenssymptomer. Methadondosis øgedes med gennemsnitligt 22% for at mildne abstinenssymptomerne.	Samtidig administration med efavirenz bør undgås på grund af risikoen for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.3).
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af faldet i buprenorphineksponering udviste ingen patienter abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorfin eller efavirenz er måske ikke nødvendig, når disse gives samtidigt.

^a90% konfidensinterval med mindre andet er angivet.

^b95% konfidensinterval.

Andre interaktioner: Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Med nogle screening-analyser er der blevet rapporteret falsk-positive resultater for cannabinoid i urinprøver hos ikke-inficerede og hiv-inficerede personer, som fik efavirenz. I sådanne tilfælde anbefales det at udføre bekræftende analyser ved en mere specifik metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontrception hos mænd og kvinder

Barrierekontrception bør altid anvendes sammen med andre kontrceptiva (fx orale eller andre hormonelle kontrceptiva, se pkt. 4.5). Det anbefales at tage passende forholdsregler vedr. kontrception i 12 uger efter seponering, da efavirenz har en lang halveringstid.

Graviditet

Efavirenz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver denne behandling. Kvinder i den fertile alder skal have foretaget graviditetstest, før behandling med efavirenz initieres (se pkt. 5.3).

Der har været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocele, alle hos mødre, der i første trimester havde været eksponeret for efavirenzholdige regimer (eksklusive efavirenzholdige kombinationstabletter i faste doser). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med fastdosis-kombinationstabletten indeholdende efavirenz, emtricitabin og

tenofoviridisoproxilfumarat. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

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

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

Amning

Efavirenz udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz hos nyfødte/spædbørn. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med efavirenz. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Efavirenz kan forårsage svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og/eller dødsighed. Patienterne skal informeres om at undgå potentielt farlige opgaver som fx at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Efavirenz er undersøgt hos mere end 9.000 patienter. Hos en undergruppe på 1.008 patienter, som fik 600 mg efavirenz dagligt i kombination med PI'ere og/eller NRTI'ere i kontrollerede kliniske undersøgelser, var de hyppigst rapporterede bivirkninger af mindst moderat sværhedsgrad, rapporteret hos mindst 5% af patienterne: Udslæt (11,6%), svimmelhed (8,5%), kvalme (8,0%), hovedpine (5,7%) og træthed (5,5%). De væsentligste bivirkninger i forbindelse med efavirenz er udslæt og symptomer fra nervesystemet. Symptomer fra nervesystemet starter sædvanligvis hurtigt efter initiering af behandling og forsvinder generelt efter de første 2-4 uger. Svære hudreaktioner som Stevens Johnsons syndrom og erythema multiforme; psykiske bivirkninger inklusive svær depression, selvmord og psykoselignende adfærd samt krampeanfald er rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med efavirenz. Administration af efavirenz sammen med mad kan øge efavirenzeksposeringen og kan føre til øget hyppighed af bivirkninger (se pkt. 4.4).

Langtidssikkerhedsprofilen for regimer indeholdende efavirenz blev evalueret i en kontrolleret undersøgelse (006), hvor patienter behandlede med enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medianvarighed 180 uger), eller efavirenz + indinavir (n = 415, medianvarighed 102 uger) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medianvarighed 76 uger). I dette studie var langtidsbrug af efavirenz ikke forbundet med nogen nye sikkerhedsproblemer.

Bivirkningstabel

Moderate eller mere alvorlige bivirkninger, hvor der mindst er en mulig forbindelse til behandlingsregimet (baseret på investigator tilskrivning), som er rapporteret i kliniske undersøgelser for efavirenz i anbefalede doser i kombinationsbehandling (n = 1.008) er anført nedenfor. I tabellen er også inkluderet bivirkninger i kursiv, som er set efter markedsføring i antiretrovirale behandlingsregimer med efavirenz. Frekvens defineres ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); eller Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Immunsystemet	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Hypertriglyceridæmi*
Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi*
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Abnorme drømme, angst, depression, insomni*
Ikke almindelig	Affektlabilitet, aggression, konfusion, eufori, hallucinationer, mani, paranoia, <i>psykose</i> ‡, suicidalforsøg, suicidaltanker, katatoni*
Sjælden	<i>Vrangforestillinger</i> ‡‡, <i>neuroser</i> ‡‡, <i>selvmord</i> ‡‡*
Nervesystemet	
Almindelig	<i>Cerebellar koordinations- og balanceforstyrrelse</i> ‡, opmærksomhedsforstyrrelse (3,6%), svimmelhed (8,5%), hovedpine (5,7%), dødsghed (2,0%)*
Ikke almindelig	Agitstion, amnesi, ataksi, unormal koordination, kramper, abnorm tankevirksomhed, <i>tremor</i> ‡
Øjne	
Ikke almindelig	Sløret syn
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	<i>Tinnitus</i> ‡, vertigo
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	<i>Flushing</i> ‡
Mave-tarmkanalen	
Almindelig	Abdominale smerter, diarré, kvalme, opkastning.
Ikke almindelig	Pankreatit
Lever og galdeveje	
Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)*, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)*, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Ikke almindelig	Akut hepatitis
Sjælden	<i>Leversvigt</i> ‡‡*

Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt (11,6%)*
Almindelig	Pruritus
Ikke almindelig	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
Sjælden	Fotoallergisk dermatit [‡]
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed

*,[†],[‡] Se punktet *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere information.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Oplysninger vedrørende efter-markedsføringsovervågning

[†] Disse bivirkninger blev identificeret efter markedsføring; hyppigheden er dog bestemt på baggrund af data fra 16 kliniske undersøgelser (n=3.969).

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

Udslæt

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

Udslættene er for det meste milde til moderate makulopapuløse huderuptioner, der optræder inden for de første 2 uger efter påbegyndelsen af efavirenz-behandling. Hos de fleste patienter forsvinder udslættet inden for 1 måned ved fortsat behandling med efavirenz. Efavirenzbehandling kan genoptages hos patienter, der afbryder behandlingen på grund af udslæt. Anvendelse af passende antihistaminer og/eller kortikosteroider anbefales, hvis efavirenzbehandling genoptages.

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

Psykiske symptomer

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

	Efavirenzregime (n=1.008)	Kontrolregime (n=635)
- Svær depression	1,6%	0,6%
- Suicidale tanker	0,6%	0,3%
- Ikke- dødelige selvmordsforsøg	0,4%	0%
- Aggressiv adfærd	0,4%	0,3%
- Paranoide reaktioner	0,4%	0,3%
- Maniske reaktioner	0,1%	0%

Patienter med psykiske lidelser i anamnesen synes at have en større risiko for disse alvorlige, psykiske bivirkninger med en hyppighed for hver af de ovennævnte hændelser, der varierer fra 0,3% for maniske reaktioner til 2,0% for både svær depression og suicidale tanker. Der har ligeledes efter markedsføring været indberetninger om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende adfærd og katatoni.

Symptomer fra nervesystemet

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

Symptomer fra nervesystemet debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1-2 behandlingsdage og forsvinder i reglen efter de første 2-4 uger. I en undersøgelse med ikke-inficerede frivillige forsøgspersoner var der for et repræsentativt symptom fra nervesystemet en median tid indtil debut på 1 time efter dosering og en medianvarighed på 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan forekomme hyppigere, hvis efavirenz indtages sammen med et måltid, muligvis pga. øget plasmakoncentration af efavirenz (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes at forbedre tolerabiliteten af disse symptomer og kan anbefales i de første uger af behandlingen samt hos patienter, der fortsat får disse symptomer (se pkt. 4.2). Dosisreduktion eller deling af daglig dosis er ikke vist at være en fordel.

Analyse af langtidsdata viste, at efter 24 ugers behandling var hyppigheden af nye symptomer fra nervesystemet hos efavirenzbehandlede patienter generelt den samme som i kontrolgruppen.

Leversvigt

Nogle få af indberetningerne om leversvigt, der er kommet efter markedsføring, herunder tilfælde hos patienter uden leversygdom i anamnesen eller andre påviselige risikofaktorer, var karakteriseret ved et fulminant forløb, som i nogle tilfælde medførte til transplantation eller død.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Unormale laboratorieprøver

Leverenzym: Der sås forhøjelser af ASAT og ALAT til mere end 5 gange den øvre grænse for normalområdet (ULN) hos 3% af 1.008 patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz (5-8% efter langtidsbehandling i Undersøgelse 006). Lignende forhøjelser blev set hos patienter, der blev behandlet med kontrolregimer (5% efter langtidsbehandling). Der sås forhøjelser af GGT til mere end fem gange ULN hos 4% af alle de patienter, der blev behandlet med 600 mg efavirenz og hos 1,5-2% af de patienter, der blev behandlet med kontrolregimerne (7% af de efavirenzbehandlede patienter og 3% patienter i kontrolgruppen efter langtidsbehandling). Isolerede forhøjelser af GGT hos patienter, som får efavirenz, kan give enzyminduktion. I langtidsundersøgelsen (006) afbrød 1% af patienterne i hver af behandlingsarmene behandlingen pga. problemer fra lever eller galdeveje.

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

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Hos børn var bivirkningerne generelt de samme som hos voksne patienter. Udslæt rapporteredes oftere hos børn (59 ud af 182 (32%) blev behandlet med efavirenz) og var oftere alvorligere end hos voksne (alvorligt udslæt blev rapporteret hos 6 ud af 182 (3,3%) børn). Profylakse med passende antihistaminer før opstart af behandling med efavirenz til børn bør overvejes.

Andre særlige populationer

Leverenzym hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B eller C: I langtidsdata fra undersøgelse 006 var 137 patienter i regimer, der indeholder efavirenz (median behandlingsvarighed 68 uger), og 84 patienter i kontrolregimer (median behandlingsvarighed 56 uger) seropositive ved screening for hepatitis B (overfladeantigen-positive) og/eller C (hepatitis C antistof positive). Blandt co-inficerede patienter i undersøgelse 006 steg ASAT mere end fem gange ULN hos 13% af de patienter, der fik efavirenz, og hos 7% af patienterne i kontrolgruppen, og ALAT steg mere end fem gange ULN hos henholdsvis 20% og 7%. Blandt de co-inficerede patienter stoppede 3% i efavirenz-gruppen og 2% i kontrolgruppen på grund af leversygdom (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Nogle patienter, der ved et uheld har taget 600 mg 2 gange daglig, har rapporteret forøgede symptomer fra nervesystemet. Én patient oplevede ufrivillige muskelkontraktioner.

Behandling af overdosis med efavirenz bør bestå i almindelige, støttende foranstaltninger inklusive monitorering af objektive symptomer og observation af patientens kliniske tilstand. Administration af aktivt kul kan anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet efavirenz. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med efavirenz. Da efavirenz har en høj proteinbindingsgrad, er det usandsynligt, at dialyse vil fjerne signifikante mængder af det fra blodet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale til systemisk anvendelse, non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere.

ATC kode: J05AG03

Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI'er af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 reverse transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant hiv-2 RT eller cellulære DNA-polymeraser (α , β , γ eller δ).

Kardiologisk elektrofysiologi

Virningen af efavirenz på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, positivt og placebo-kontrolleret QT-overkrydsningsstudie med faste enkeltsekvenser, 3 perioder, 3 behandlinger, hos 58 raske forsøgspersoner beriget for CYP2B6 polymorfismer. Middel C_{max} for efavirenz hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 *6/*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage var 2,25 gange middel C_{max} , der sås hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6 *1/*1. Der var et positivt forhold mellem koncentrationen af efavirenz og forlængelsen af QTc-intervallet. På baggrund af forholdet mellem koncentration og QTc-interval er den gennemsnitlige forlængelse af QTc-intervallet og dets øvre grænse for 90%-konfidensintervallet 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøgspersoner med genotype CYP2B6*6/*6 efter administration af en daglig dosis på 600 mg i 14 dage (se pkt. 4.5).

Antiviral aktivitet

Den frie koncentration af efavirenz, der er nødvendig for 90 - 95% hæmning af vildtype- eller zidovudinresistente laboratorieisolater og kliniske isolater *in vitro* var fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinier, perifere mononukleare blodlegemer (PBMC'er) og makrofag-/monocytkulturer.

Resistens

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

K103N var den hyppigst sete RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede markant reboundfænomen af virus i blodet i løbet af kliniske undersøgelser af efavirenz i kombination med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutation blev observeret hos 90% af de patienter, som fik efavirenz, og som havde virologisk svigt. Der blev også observeret substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225, men med lavere frekvenser og ofte kun i kombination med K103N. Mønstret for aminosyresubstitutioner i RT, der er forbundet med resistens over for efavirenz var uafhængigt af de andre antivirale medikamenter, der anvendtes i kombination med efavirenz.

Krydsresistens

Ved cellekultur viste krydsresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin, at K103N-substitutionen giver tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'ere. To ud af tre undersøgte

delavirdinresistente, kliniske isolater var krydsresistente over for efavirenz og indeholdt K103N-substitutionen. Et tredje isolat, som var bærer af en substitution på position 236 af RT, var ikke krydsresistent over for efavirenz.

Virale isolater, der er indhentet fra PBMC'er fra patienter, der var inkluderet i kliniske efavirenzundersøgelser, som viste tegn på behandlingssvigt (reboundfænomen af virus i blodet) blev vurderet med henblik på følsomhed over for NNRTI'ere. 13 isolater, der tidligere var beskrevet som efavirenzresistente, var også resistente over for nevirapin og delavirdin. Man fandt, at 5 af disse NNRTI-resistente isolater havde K103N- eller en valin-til-isoleucin-substitution på position 108 (V108I) i RT. 3 af de testede efavirenz-behandlingssvigtisolater forblev følsomme over for efavirenz ved cellekultur og var også følsomme over for nevirapin og delavirdin.

Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og PI'ere er lille på grund af de forskellige enzymmål, der er involverede. Potentialet for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'ere er lille på grund af de forskellige bindingssteder på målet og virkningsmekanismen.

Klinisk virkning

Efavirenz er ikke undersøgt i kontrollerede undersøgelser med patienter med fremskreden hiv-sygdom, det vil sige CD4 tal < 50 celler/mm³ eller med PI- eller NNRTI-erfarne patienter. Klinisk erfaring i kontrollerede undersøgelser med kombinationer, der inkluderer didanosin eller zalcitabin er begrænset.

To kontrollerede undersøgelser (006 og ACTG 364) af ca. 1 års varighed med efavirenz i kombination med NRTI'ere og/eller PI'ere har vist en reduktion i mængden af virus i blodet til under detektionsgrænsen i assayet og stigning i CD4 lymfocytter hos antiretroviral behandlingsnaive og NRTI-behandlede hiv-inficerede patienter. Undersøgelse 020 viste lignende aktivitet hos NRTI-behandlede patienter i 24 uger. I disse undersøgelser var efavirenz-dosis 600 mg en gang dagligt; indinavirdosis på 1.000 mg hver 8. time blev anvendt i kombination med efavirenz og 800 mg hver 8. time blev anvendt uden efavirenz. Nelfinavirdosis var 750 mg 3 gange dagligt. Standarddoserne af NRTI'ere, givet hver 12. time, blev anvendt i hver af disse studier.

Undersøgelse 006, en randomiseret, ublindt undersøgelse, sammenlignede efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1.266 patienter, som ikke tidligere var behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTI'ere eller PI'ere. Det gennemsnitlige CD4 celletal ved baseline var 341 celler/mm³ og gennemsnitlig hiv-RNA niveau var 60.250 kopier/ml. I Table 2 ses effektresultaterne for Undersøgelse 006, for en undergruppe af 614 patienter, som havde været inkluderet i mindst 48 uger. I analysen af responsraten (non-completer lig med failure analysen [NC = F]), blev patienter, der udgik af studiet tidligt uanset grund, patienter som manglede en hiv-RNA måling, som enten var forudgået eller blev efterfulgt af en måling over assaygrænsen, formodet at have hiv-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml på de manglende tidspunkter.

Tabel 2: Effektræsultat for undersøgelse 006

Behandlings- regime ^d	N	Respons hyppigheder (NC = F ^a) Plasma hiv-RNA		Middelændring fra baseline-CD4 celletal Celler/mm ³ (S.E.M.) ^c
		< 400 kopier/ml (95% C.I.) ^b	< 50 kopier/ml (95% C.I.) ^b	
		48 uger	48 uger	48 uger
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, non-completer = failure

^b C.I., konfidensinterval.

^c S.E.M. Standard afvigelse på middelværdi

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin, 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Langtidsræsultater efter 168 uger i Undersøgelse 006 (160 patienter fuldførte undersøgelsen med EFV+IDV, 196 med EFV+ZDV+3TC og 127 patienter med IDV+ZDV+3TC) tyder på varigt respons med hensyn til mængden af patienter med hiv RNA < 400 kopier/ml, hiv RNA < 50 kopier/ml og med hensyn til middelændring fra baseline af CD4 celletal.

Effektræsultater for undersøgelsesne ACTG 364 og 020 kan ses i tabel 3. Undersøgelse ACTG 364 omfattede 196 patienter, som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Undersøgelse 020 omfattede 327 patienter som havde fået NRTI behandling men ikke PI eller NNRTI behandling. Lægen kunne skifte patienternes NRTI regime ved indgangen til studiet. Responsraten var højest for de patienter, som skiftede NRTI'ere.

Tabel 3: Effektræsultater for undersøgelsesne ACTG 364 og 020

Undersøgelsesnr./ Behandlingsregimer ^b	n	%	Respons hyppigheder (NC = F ^a) Plasma hiv-RNA		Middelændring fra baseline-CD4 celletal celler/mm ³ (S.E. M. ^d)
			(95% C.I.) ^c	(95% C.I.)	
Undersøgelse ACTG 364 48 uger			< 500 kopier/ml	< 50 kopier/ml	
EFV + NFV + NRTI'ere	65	70	(59, 82)	---	107 (17,9)
EFV + NRTI'ere	65	58	(46, 70)	---	114 (21,0)
NFV + NRTI'ere	66	30	(19, 42)	---	94 (13,6)
Undersøgelse 020 24 uger			< 400 kopier/ml	< 50 kopier/ml	
EFV + IDV + NRTI'ere	157	60	(52, 68)	49 (41, 58)	104 (9,1)
IDV + NRTI'ere	170	51	(43, 59)	38 (30, 45)	77 (9,9)

^a NC = F, noncompleter = failure

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

^c C.I., konfidensinterval for antal patienter med respons

^d S.E.M., Standard afvigelse på middelværdi

--- Ikke udført

Pædiatrisk population

Studie AI266922 var et ikke-blindet studie til evaluering af SUSTIVAs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviral-naive og -erfarne pædiatriske patienter. 37 patienter, mellem 3 måneder og 6 år (gennemsnit 0,7 år) blev behandlet med SUSTIVA. Ved *baseline* var det mediane plasma-hiv-RNA 5,88 log₁₀-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 1.144 celler/mm³, og median-CD4+ procent var 25%. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 132 uger; 27% af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57% (21/37) og 46% (17/37). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 215 celler/mm³, og den mediane stigning i CD4+ procent var 6%.

Studie PACTG 1021 var et ikke-blindet studie til evaluering af SUSTIVAs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med didanosin og emtricitabin hos antiretroviral-naive pædiatriske patienter. 43 patienter, mellem 3 måneder og 21 år (gennemsnit 9,6 år) blev behandlet med SUSTIVA. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-RNA 4,8 log₁₀-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 367 celler/mm³, og median-CD4+ procent var 18%. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 181 uger; 16% af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 77% (33/43) og 70% (30/43). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 238 celler/mm³, og den mediane stigning i CD4+ procent var 13%.

Studie PACTG 382 var et ikke-blindet studie til evaluering af SUSTIVAs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og antivirale aktivitet i kombination med en nelfinavir og en NRTI hos antiretroviral-naive og NRTI-erfarne pædiatriske patienter. 102 patienter, mellem 3 måneder og 16 år (gennemsnit 5,7 år) blev behandlet med SUSTIVA. 87% af patienterne havde tidligere modtaget antiretroviral behandling. Ved *baseline* var det mediane plasma hiv-RNA 4,57 log₁₀-kopier/ml, median-CD4+ celletal var 755 celler/mm³, og median-CD4+ procent var 30%. Den mediane behandlingsvarighed med studielægemidlet var 118 uger; 25% af patienterne seponerede inden uge 48. Ved brug af ITT-analyse var andelen af patienter med hiv-RNA <400 kopier/ml og <50 kopier/ml ved uge 48 henholdsvis 57% (58/102) og 43% (44/102). Den mediane stigning i CD4+ tal ved uge 48 fra *baseline* var 128 celler/mm³, og den mediane stigning i CD4+ procent var 5%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De højeste efavirenz-plasmakoncentrationer på 1,6 - 9,1 µM blev nået senest 5 timer efter orale enkeltdoser på 100 - 1.600 mg, der blev indgivet til ikke-inficerede frivillige. Der blev set dosisrelaterede stigninger i C_{max} og AUC for doser på op til 1.600 mg. Stigningerne var mindre end proportionale, hvilket tyder på formindsket absorption ved højere doser. Tiden indtil peak plasmakoncentrationer (3 - 5 timer) ændredes ikke efter multiple doseringer, og steady-state plasmakoncentrationerne blev nået på 6 - 7 dage.

For hiv-inficerede patienter i steady-state var middel-C_{max}, middel-C_{min} og middel-AUC lineære ved en daglig dosis på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 patienter, der fik efavirenz 600 mg 1 gang daglig var det gennemsnitlige steady-state C_{max} 12,9 ± 3,7 µM (29%) [gennemsnit ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57%) og AUC 184 ± 73 µM·t (40%).

Virkning af mad

AUC og C_{max} af en enkeltdosis på 600 mg efavirenz filmovertrukne tabletter hos ikke-inficerede frivillige blev forøget med henholdsvis 28% (90% CI: 22 - 33%) og 79% (90% CI: 58 - 102%), når dosen blev givet henholdsvis med et måltid med stort fedtindhold og under faste (se pkt. 4.4).

Fordeling

Efavirenz har en høj bindingsgrad (cirka 99,5 - 99,75%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin. Hos hiv-1-inficerede patienter (n = 9), som fik efavirenz 200 – 600 mg 1 gang daglig i mindst 1 måned, lå koncentrationerne i cerebrospinalvæsken mellem 0,26 til 1,19% (gennemsnit 0,69%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Denne procentdel er ca. 3 gange højere end den ikke-proteinbundne (frie) fraktion af efavirenz i plasma.

Biotransformation

Humane undersøgelser og *in vitro*-undersøgelser med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af cytokrom P450-systemet med efterfølgende glucuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-undersøgelserne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isoenzymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmede P450 isoenzymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-undersøgelser hæmmede efavirenz ikke CYP2E1 og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

Efavirenz plasmaeksposering kan øges hos patienter med homozygot-G516T, der er en genetisk variant af CYP2B6-isoenzymet. De kliniske implikationer af en sådan forbindelse er ukendt; muligheden for øget hyppighed af efavirenzassocierede bivirkninger kan dog ikke udelukkes, ligesom sværhedsgraden af disse ikke er kendt.

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisering, hvilket kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200 - 400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22 – 42% lavere) end forudset samt kortere halveringstid sammenlignet med enkeltdosisadministration (se nedenfor). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksposeringen for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduceres ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 2).

Selvom *in vitro* data antyder, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modstridende rapporter om både øget og nedsat eksposering for substrater af disse enzymer ved samtidig administration af efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten ved samtidig administration er ikke klarlagt.

Elimination

Efavirenz har en forholdsvis lang halveringstid på mindst 52 timer efter enkeltdoser og 40 - 55 timer efter multiple doser. Ca. 14 – 34% af en isotopmærket dosis af efavirenz blev genfundet i urinen, og mindre end 1% af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet efavirenz.

Leverinsufficiens

I en undersøgelse med enkeltdosering blev halveringstiden fordoblet hos den enkelte patient med svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse C), hvilket indikerer en risiko for en langt større grad af akkumulering. En undersøgelse med multiple doser viste ingen signifikant effekt på efavirenz' farmakokinetik hos patienter med mild leverinsufficiens (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontrolgrupperne. Der var ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om moderat eller svær leverinsufficiens (Child Pugh klasse B eller C) påvirker efavirenz' farmakokinetik.

Køn, race, ældre

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

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske parametre for efavirenz ved steady state hos pædiatriske patienter blev forudsagt af en farmakokinetisk populationsmodel og er sammenfattet i Tabel 4 med vægtintervaller, som svarer til de anbefalede doser.

Tabel 4: Efavirenz' forudsagte farmakokinetik ved *steady rate* (kapsler/kapselpulver) hos hiv-inficerede pædiatriske patienter

Kropsvægt	Dosis	Gennemsnitlig AUC(0-24) $\mu\text{M}\cdot\text{t}$	Gennemsnitlig Cmax $\mu\text{g}/\text{ml}$	Gennemsnitlig Cmin $\mu\text{g}/\text{ml}$
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 Prækliniske sikkerhedsdata

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsbestemmelser.

Efavirenz inducerede føtal resorption hos rotter. Der er set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenzbehandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis der resulterede i efavirenzkoncentrationer i plasma lig dem set hos mennesker. Anencefali og unilateral anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenzbehandlede rotter og kaniner.

Der er set biliær hyperplasi hos cynomolgusaber, der havde fået efavirenz i ≥ 1 år i en dosis, der resulterede i middel-AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik anbefalet dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i ≥ 1 år, ved doser der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end dem, der er set hos mennesker ved anbefalet dosis (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

Carcinogenitetsundersøgelser på hanmus samt han- og hunrotter var negative. Selvom carcinogenicitetspotentialet hos mennesker ikke er kendt, antyder disse data, at efavirenz' kliniske fordele opvejer den mulige carcinogenicitet hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Croscarmellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Gul jernoxid (E172)
Carnaubavoks

Prægeblæk:

Hypromellose (E464)
Propylenglycol
Cochinillecarminsyre (E120)
Indigocarmin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholdere med børnesikret polypropylenlåg. Hver æske indeholder 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter.

Pakninger med 30 x 1 eller multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) filmovertrukne tabletter i perforeret enkeltosisblister af aluminium/PVC.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/110/008 – HDPE-beholder
EU/1/99/110/009 - Blister
EU/1/99/110/010 - Blister

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 28. maj 1999
Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 23. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE PAKNING OG ETIKETTEKST PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler
efavirenz

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder: Efavirenz 50 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Den indeholder: -LactosemonohydratSe indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blancharstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/110/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

SUSTIVA 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre pakning: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre pakning:

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE PAKNING OG ETIKETTEKST PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler
efavirenz

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder: Efavirenz 100 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Den indeholder: Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/110/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

SUSTIVA 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre pakning: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre pakning:

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

**YDRE PAKNING OG ETIKETTEKST PÅ BEHOLDER
TEKST TIL YDRE PAKNING TIL BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler
efavirenz

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder: Efavirenz 200 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Den indeholder: Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 hårde kapsler: HDPE-beholder
42 x 1 hårde kapsler: Blister

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/110/003: HDPE-beholder
EU/1/99/110/004: Blister

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

SUSTIVA 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre pakning: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre pakning:
PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler
efavirenz

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE PAKNING OG ETIKETTEKST PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 600 mg filmovertrukne tabletter
efavirenz

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder: Efavirenz 600 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Den indeholder: Lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

HDPE-beholder:

30 filmovertrukne tabletter

Bliester:

30 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

HDPE-beholder:
EU/1/99/110/008

Bliester:
EU/1/99/110/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

SUSTIVA 600 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre pakning: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre pakning:
PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE PAKNING TIL BLISTER-MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 600 mg filmovertrukne tabletter
efavirenz

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder: Efavirenz 600 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Den indeholder: Lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakke: 90 (3 pakker med 30 x 1) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/110/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

SUSTIVA 600 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre pakning: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre pakning:

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**TEKST PÅ KARTON TIL BLISTER-MELLEMPAKNING, DEL AF EN MULTIPAKKE
(UDEN BLÅ BOKS)
30 x 1 TABLETTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 600 mg fillovertrukne tabletter
efavirenz

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukken tablet indeholder: Efavirenz 600 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Den indeholder: Lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 fillovertrukne tabletter
Del af en multipakke, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/110/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

SUSTIVA 600 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ydre pakning: Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre pakning:

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 600 mg fillovertrukket tablet
efavirenz

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler (efavirenz)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af **SUSTIVA**
2. Det skal De vide, før De begynder at tage **SUSTIVA**
3. Sådan skal De tage **SUSTIVA**
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af **SUSTIVA**
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

1. Virkning og anvendelse af SUSTIVA

SUSTIVA, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'ere). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (hiv-1)-infektion** ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn på 3 måneder og ældre, som vejer mindst 3,5 kg. Deres læge har ordineret SUSTIVA til Dem, fordi De har en hiv-infektion. SUSTIVA taget sammen med anden antiretroviral behandling reducerer mængden af virus i blodet. Dette vil styrke Deres immunsystem og reducere risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med HIV-infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage SUSTIVA

Tag ikke SUSTIVA:

- **hvis De er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sustiva (angivet i punkt 6). Spørg lægen eller på apoteket om råd.
- **hvis De har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis De har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afgået ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.
- hvis Deres læge har fortalt Dem, at De har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.

- **hvis De samtidigt tager** et eller flere af følgende lægemidler (se også ”Brug af anden medicin sammen med Sustiva”):
 - **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
 - **bepridil** (mod hjertesygdom)
 - **cisaprid** (mod halsbrand)
 - **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
 - **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
 - **elbasvir eller grazoprevir** (mod hepatitis C)
 - **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)
 - **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
 - **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
 - **triazol svampemidler**
 - visse **malariamidler**
 - **methadon** (til behandling af opioidmisbrug).

Hvis De tager et eller flere af disse lægemidler, skal De straks fortælle det til lægen. Hvis De tager disse lægemidler sammen med **SUSTIVA**, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller **SUSTIVA** kan holde op med at virke på den rigtige måde.

SUSTIVA Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager **SUSTIVA**.

- **SUSTIVA skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis **SUSTIVA** påbegyndes, fordi Deres nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som De ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og De vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- De skal fortsat tilses af Deres læge, mens De tager **SUSTIVA**.
- **Fortæl det til Deres læge:**
 - **hvis De tidligere har haft en mental sygdom**, herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis De føler Dem nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
 - **hvis De tidligere har haft krampeanfald**, eller hvis De får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis De får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i Deres blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at De tager **SUSTIVA**. Lægen vil måske give Dem en anden medicin mod krampeanfald.
 - **hvis De tidligere har haft leversygdom, herunder aktiv kronisk hepatitis.** Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker eller måske skifte Dem til anden medicin. **Hvis De har alvorlig leversygdom, må De ikke tage SUSTIVA** (se punkt 2 *Tag ikke SUSTIVA*).
 - **hvis De har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når De er startet med Sustiva, skal De være opmærksom på:**
 - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
 - **alle tegn på hududslæt.** Hvis De har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal De stoppe med at tage SUSTIVA og straks fortælle det til lægen. Hvis De får udslæt, mens De tager en anden NNRTI, kan De have større risiko for at få udslæt med SUSTIVA.
 - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft en infektion, som kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis De bemærker symptomer på infektion, skal De omgående fortælle det til Deres læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
 - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Børn og unge

SUSTIVA anbefales ikke til børn under 3 måneder, eller som vejer under 3,5 kg, da det ikke er tilstrækkeligt undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med SUSTIVA

De må ikke tage SUSTIVA sammen med visse former for medicin. Disse er nævnt under Tag ikke SUSTIVA i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Sustiva kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af Sustiva eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. **Det er vigtigt, at De fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis De tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
 - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give Dem anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
 - maraviroc

- kombinationstabletter, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir, må ikke tages sammen med SUSTIVA medmindre Deres læge anbefaler det, da Atripla indeholder efavirenz, der er det aktive stof i SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give Dem et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotikum):**
 - voriconazol. SUSTIVA kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af SUSTIVA i blodet. Hvis De tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. De skal tjekke dette med lægen først.
 - itraconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
 - posaconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af parasitiske infektioner:**
 - praziquantel: SUSTIVA kan reducere mængden af praziquantel i Deres blod. Hvis De tager disse to lægemidler samtidig kan Deres læge om nødvendigt anbefale, at dosis af praziquantel øges.
- **Medicin til behandling af malaria:**
 - artemether/lumefantrin: SUSTIVA kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
 - atovaquon/proguanil: SUSTIVA kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. SUSTIVA kan nedsætte eller øge mængden af krampemedicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at SUSTIVA virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give Dem et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere Deres kolesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Metamizol**, et lægemiddel til behandling af smerter og feber.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når De starter med at tage SUSTIVA, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.
- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når De starter eller stopper med at tage

SUSTIVA vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Implanon):** De skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da SUSTIVA kan bevirke, at virkningen af hormonal prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager SUSTIVA, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med SUSTIVA har bevirket, at det kontrceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere Deres warfarin- eller acenocoumarol-dosis.
- ***Ginkgo biloba*** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
 - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol.
 - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
 - **Antibiotika,** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

Brug af SUSTIVA sammen med mad og drikke

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis SUSTIVA tages på tom mave. Grapefrugtjuice bør undgås, når der tages SUSTIVA.

Graviditet og amning

Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med SUSTIVA og i 12 uger efter ophørt behandling. Lægen kan bede Dem om at tage en graviditetstest for at sikre, at De ikke er gravid, før De starter behandling med SUSTIVA.

Hvis De kan blive gravid, mens De tager SUSTIVA, er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør De fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at De er stoppet med at tage SUSTIVA.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De er gravid eller har til hensigt at blive gravid. Hvis De er gravid, bør De kun tage SUSTIVA, hvis De og Deres læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis De har taget SUSTIVA eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

De må ikke amme Deres barn, hvis De tager SUSTIVA.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

SUSTIVA indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigheid. Hvis De er påvirket af medicinen, må De ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

SUSTIVA indeholder lactose i hver 600 mg dosis.

Hvis De af Deres læge har fået at vide, at der er visse sukkerarter, De ikke kan tåle, skal De kontakte lægen, før De tager dette lægemiddel.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE SUSTIVA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Deres læge vil informere Dem om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte SUSTIVA dosis, hvis De også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tages gennem munden. Det anbefales at tage SUSTIVA på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (for eksempel svimmelhed, døsigthed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at kapslen sluges hel sammen med postevand.
- SUSTIVA skal tages hver dag.
- SUSTIVA må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. SUSTIVA skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.


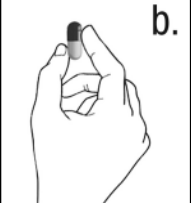
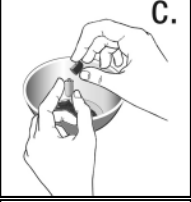


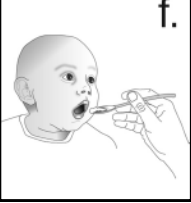
Brug til børn og unge

- SUSTIVA 50 mg hårde kapsler må indtages af børn og unge, der er 3 måneder og ældre, der vejer mindst 3,5 kg, og som er i stand til at sluge kapslerne. Åbning af kapsler og indtagelse af indholdet sammen med en lille mængde fast føde kan overvejes for børn, der ikke kan sluge hårde kapsler.
- Dosis til børn og unge beregnes efter legemsvægt og tages 1 gang dagligt som vist nedenfor:

Legemsvægt kg	SUSTIVA Dosis (mg)	Antal og styrke af kapsler eller tabletter, der skal indtages
3,5 til < 5	100	en 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	en 200 mg kapsel
15 til < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 til < 25	300	tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	tre 100 mg kapsler + en 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	to 200 mg kapsler
≥ 40	600	en 600 mg tablet ELLER tre 200 mg kapsler

Til børn, der ikke er i stand til at sluge kapslerne kan lægen anbefale at man åbner den hårde kapsel og blander indholdet med en lille mængde (1 – 2 tsk.) føde (fx yoghurt). Kapslerne skal åbnes forsigtigt, for at indholdet ikke spildes eller slipper ud i luften. Hold kapslen med toppen opad og træk toppen af selve kapslen. Anvend en lille beholder til at blande i. Blandingen skal gives så hurtigt som muligt, og ikke mere end 30 min. efter opblanding. Sørg for, at barnet spiser hele blandingen af føde og kapselindhold. Tilsæt en lille ekstra mængde føde (ca. 2 tsk.) i den tomme beholder, der er brugt til blanding, og rør om for at sikre, at der ikke er nogle medicinrester i beholderen. Få atter barnet til at spise den fulde mængde. Barnet bør ikke få ekstra føde de næste to timer. Lægen kan også anbefale denne metode til voksne, der ikke kan sluge SUSTIVA-kapsler.

Instruktioner for kapselpulvermetoden:

1	Undgå at give den daglige dosis SUSTIVA inden for 1 time efter et måltid.	
2	Vask og tør hænderne før og efter håndtering af kapselpulver.	
3	Vælg en slags blød mad, som barnet kan lide. Eksempler på blød mad er æblemos, syltetøj, yoghurt eller modermælkserstatning. I et forsøg om smagspræference hos voksne, fik SUSTIVA blandet med syltetøj den bedste bedømmelse.	
4	Placér 1-2 teskefulde mad i en lille skål (illustration a).	
5	SUSTIVA-kapsler skal åbnes forsigtigt over skålen, som beskrevet i punkt 6-7, således at indholdet ikke spildes.	
6	Hold hænderne over skålen og hold kapslen med toppen opad (se illustration b).	
7	Træk forsigtigt toppen af selve kapslen (illustration c).	
8	Drys kapslens pulver over maden (illustration d).	
9	Hvis den daglige dosis kræver mere end én kapsel, gentages punkt 5-8 for hver kapsel. Tilsæt ikke mere mad.	
10	Bland kapslens indhold med maden (illustration e).	
Punkt 11-14 skal gennemføres inden for 30 minutter efter sammenblanding:		
11	Giv blandingen af mad og kapselindhold til barnet og sørg for, at han/hun spiser det hele (illustration f).	
12	Tilsæt yderligere en lille mængde (ca. 2 teskefulde) mad til den tomme blandeskål (illustration a).	
13	Bland godt og sørg for, at der ikke er nogen medicinrester tilbage i skålen (illustration e).	
14	Sørg for, at barnet igen spiser hele mængden (illustration f).	
15	Giv ikke barnet anden mad i 2 timer.	

Hvis De har taget for meget SUSTIVA

Hvis De har taget for meget SUSTIVA, skal De henvende Dem til Deres læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så De nemt kan beskrive, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage SUSTIVA

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis De kommer til at springe en dosis over**, skal De tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men De må ikke fordoble den næste dosis. Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage Deres medicin.

Hvis De holder op med at tage SUSTIVA

Når Deres SUSTIVA er ved at slippe op, skal De hente mere hos Deres læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af SUSTIVA eller af de andre lægemidler, De tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med SUSTIVA i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

De bør konsultere lægen, hvis De har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af Deres behandling med SUSTIVA. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med SUSTIVA.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I én undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis De er påvirket, kan Deres læge foreslå, at De tager SUSTIVA ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. De skal altid straks underrette Deres læge, hvis De har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens De tager SUSTIVA.

Fortæl det til lægen, hvis De bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)

- Hududslæt

Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Angst, depression

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multifforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)
- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarede følelser af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt
- Selvmord

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af SUSTIVA

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SUSTIVA indholder

- Hver SUSTIVA hård kapsel indeholder 50 mg af det aktive stof efavirenz
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret i den hårde kapsel: Natriumlaurilsulfat, lactosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumstivelsesglycolat.

- Kapselskallen indeholder: Gelatine, natriumlaurilsulfat, gul jernoxid (E172), titandioxid (E171) og siliciumdioxid (E551).
- Kapslerne er præget med prægeblæk indeholdende cochenillecarbinsyre (E120), indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

SUSTIVAS udseende og pakningsstørrelser

SUSTIVA 50 mg hårde kapsler fås i beholdere med 30 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

Fremstiller:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Storbritannien

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,

Alfred-Nobel-Straße 10,

40789 Monheim,

Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om Sustiva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs

<http://www.ema.europa.eu> hjemmeside

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler (efavirenz)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af SUSTIVA
2. Det skal De vide, før De begynder at tage SUSTIVA
3. Sådan skal De tage SUSTIVA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af SUSTIVA
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

1. Virkning og anvendelse af SUSTIVA

SUSTIVA, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'ere). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (HIV-1)**-infektion ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn på 3 måneder og ældre, som vejer mindst 3,5 kg.

Deres læge har ordineret SUSTIVA til Dem, fordi De har en hiv-infektion. SUSTIVA taget sammen med anden antiretroviral behandling reducerer mængden af virus i blodet. Dette vil styrke Deres immunsystem og reducere risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med HIV-infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage SUSTIVA

Tag ikke SUSTIVA:

- **hvis De er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i SUSTIVA (angivet i punkt 6). Spørg lægen eller på apoteket om råd.
- **hvis De har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis De har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.
- hvis Deres læge har fortalt Dem, at De har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.

- **hvis De samtidigt tager** et eller flere af følgende lægemidler (se også ”Brug af anden medicin sammen med Sustiva”):
 - **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
 - **bepridil** (mod hjertesygdom)
 - **cisaprid** (mod halsbrand)
 - **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
 - **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
 - **elbasvir eller grazoprevir** (mod hepatitis C)
 - **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)
 - **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
 - **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
 - **triazol svampemidler**
 - visse **malariamidler**
 - **methadon** (til behandling af opioidmisbrug).

Hvis De tager et eller flere af disse lægemidler, skal De straks fortælle det til lægen. Hvis De tager disse lægemidler sammen med SUSTIVA, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller SUSTIVA kan holde op med at virke på den rigtige måde.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager SUSTIVA.

- **SUSTIVA skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis SUSTIVA påbegyndes, fordi Deres nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som De ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og De vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- De skal fortsat tilses af Deres læge, mens De tager SUSTIVA.
- **Fortæl det til Deres læge:**
 - **hvis De tidligere har haft en mental sygdom**, herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis De føler Dem nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
 - **hvis De tidligere har haft krampeanfald**, eller hvis De får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis De får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i Deres blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at De tager SUSTIVA. Lægen vil måske give Dem en anden medicin mod krampeanfald.
 - **hvis De tidligere har haft leversygdom, herunder aktiv kronisk hepatitis.** Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker eller måske skifte Dem til anden medicin. **Hvis De har alvorlig leversygdom, må De ikke tage SUSTIVA** (se punkt 2 *Tag ikke SUSTIVA*).
 - **hvis De har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når De er startet med SUSTIVA, skal De være opmærksom på:**
 - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
 - **alle tegn på hududslæt.** Hvis De har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal De stoppe med at tage SUSTIVA og straks fortælle det til lægen. Hvis De får udslæt, mens De tager en anden NNRTI, kan De have større risiko for at få udslæt med SUSTIVA.
 - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft en infektion, som kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis De bemærker symptomer på infektion, skal De omgående fortælle det til Deres læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
 - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Børn og unge

SUSTIVA anbefales ikke til børn under 3 måneder, eller som vejer under 3,5 kg, da det ikke er tilstrækkeligt undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med SUSTIVA

De må ikke tage SUSTIVA sammen med visse former for medicin. Disse er nævnt under Tag ikke SUSTIVA i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

SUSTIVA kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af SUSTIVA eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. **Det er vigtigt, at De fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis De tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
 - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give Dem anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
 - maraviroc

- kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir, må ikke tages sammen med SUSTIVA, medmindre Deres læge anbefaler det, da det indeholder efavirenz, der er det aktive stof i SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give Dem et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotikum):**
 - voriconazol. SUSTIVA kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af SUSTIVA i blodet. Hvis De tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. De skal tjekke dette med lægen først.
 - itraconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
 - posaconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af parasitiske infektioner:**
 - praziquantel: SUSTIVA kan reducere mængden af praziquantel i Deres blod. Hvis De tager disse to lægemidler samtidig kan Deres læge om nødvendigt anbefale, at dosis af praziquantel øges.
- **Medicin til behandling af malaria:**
 - artemether/lumefantrin: SUSTIVA kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
 - atovaquon/proguanil: SUSTIVA kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. SUSTIVA kan nedsætte eller øge mængden af krampemedicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at SUSTIVA virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give Dem et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere Deres koloesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Metamizol**, et lægemiddel til behandling af smerter og feber.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når De starter med at tage SUSTIVA, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.
- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når De starter eller stopper med at tage

SUSTIVA vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Implanon):** De skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da SUSTIVA kan bevirke, at virkningen af hormonal prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager SUSTIVA, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med SUSTIVA har bevirket, at det kontrceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere Deres warfarin- eller acenocoumarol-dosis.
- **Ginkgo biloba** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
 - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol
 - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
 - **Antibiotika** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

Brug af SUSTIVA sammen med mad og drikke

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis SUSTIVA tages på tom mave. Grapefrugtjuice bør undgås, når der tages SUSTIVA.

Graviditet og amning

Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med SUSTIVA og i 12 uger efter ophørt behandling. Lægen kan bede Dem om at tage en graviditetstest for at sikre, at De ikke er gravid, før De starter behandling med SUSTIVA.

Hvis De kan blive gravid, mens De tager SUSTIVA, er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør De fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at De er stoppet med at tage SUSTIVA.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De er gravid eller har til hensigt at blive gravid. Hvis De er gravid, bør De kun tage SUSTIVA, hvis De og Deres læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis De har taget SUSTIVA eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

De må ikke amme Deres barn, hvis De tager SUSTIVA.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

SUSTIVA indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigheid. Hvis De er påvirket af medicinen, må De ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

SUSTIVA indeholder lactose i hver 600 mg dosis.

Hvis De af Deres læge har fået at vide, at der er visse sukkerarter, De ikke kan tåle, skal De kontakte lægen, før De tager dette lægemiddel.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE SUSTIVA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Deres læge vil informere Dem om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte SUSTIVA dosis, hvis De også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tages gennem munden. Det anbefales at tage SUSTIVA på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (for eksempel svimmelhed, døsigthed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at kapslen sluges hel sammen med postevand.
- Sustiva skal tages hver dag.
- SUSTIVA må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. SUSTIVA skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.

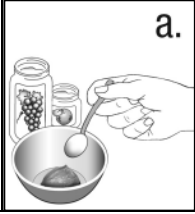
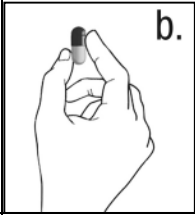
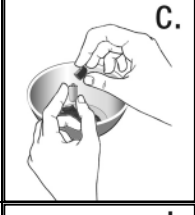
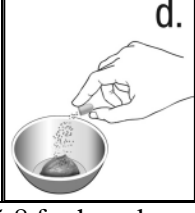

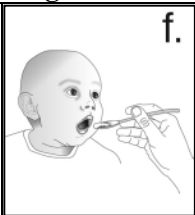
Brug til børn og unge

- SUSTIVA 100 mg hårde kapsler må indtages af børn og unge, der er 3 måneder og ældre, der vejer mindst 3,5 kg, og som er i stand til at sluge kapslerne. Åbning af kapsler og indtagelse af indholdet sammen med en lille mængde fast føde kan overvejes for børn, der ikke kan sluge hårde kapsler.
- Dosis til børn og unge beregnes efter legemsvægt og tages 1 gang dagligt som vist nedenfor:

Legemsvægt kg	SUSTIVA Dosis (mg)	Antal og styrke af kapsler eller tabletter, der skal indtages
3,5 til < 5	100	en 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	en 200 mg kapsel
15 til < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 til < 25	300	tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	tre 100 mg kapsler + en 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	to 200 mg kapsler
≥ 40	600	en 600 mg tablet ELLER tre 200 mg kapsler

Til børn, der ikke er i stand til at sluge kapslerne kan lægen anbefale at man åbner den hårde kapsel og blander indholdet med en lille mængde (1 – 2 tsk.) føde (fx yoghurt). Kapslerne skal åbnes forsigtigt, for at indholdet ikke spildes eller slipper ud i luften. Hold kapslen med toppen opad og træk toppen af selve kapslen. Anvend en lille beholder til at blande i. Blandingen skal gives så hurtigt som muligt, og ikke mere end 30 min. efter opblanding. Sørg for, at barnet spiser hele blandingen af føde og kapselindhold. Tilsæt en lille ekstra mængde føde (ca. 2 tsk.) i den tomme beholder, der er brugt til blanding, og rør om for at sikre, at der ikke er nogle medicinrester i beholderen. Få atter barnet til at spise den fulde mængde. Barnet bør ikke få ekstra føde de næste to timer. Lægen kan også anbefale denne metode til voksne, der ikke kan sluge SUSTIVA-kapsler.

Instruktioner for kapselpulvermetoden:

1	Undgå at give den daglige dosis SUSTIVA inden for 1 time efter et måltid.	
2	Vask og tør hænderne før og efter håndtering af kapselpulver.	
3	Vælg en slags blød mad, som barnet kan lide. Eksempler på blød mad er æblemos, syltetøj, yoghurt eller modermælkserstatning. I et forsøg om smagspræference hos voksne, fik SUSTIVA blandet med syltetøj en bedste bedømmelse.	
4	Placér 1-2 teskefulde mad i en lille skål (illustration a).	
5	SUSTIVA-kapsler skal åbnes forsigtigt over skålen, som beskrevet i punkt 6-7, således at indholdet ikke spildes.	
6	Hold hænderne over skålen og hold kapslen med toppen opad (se illustration b).	
7	Træk forsigtigt toppen af selve kapslen (illustration c).	
8	Drys kapslens pulver over maden (illustration d).	
9	Hvis den daglige dosis kræver mere end én kapsel, gentages punkt 5-8 for hver kapsel. Tilsæt ikke mere mad.	
10	Bland kapslens indhold med maden (illustration e).	
Punkt 11-14 skal gennemføres inden for 30 minutter efter sammenblanding:		
11	Giv blandingen af mad og kapselindhold til barnet og sørg for, at han/hun spiser det hele (illustration f).	
12	Tilsæt yderligere en lille mængde (ca. 2 teskefulde) mad til den tomme blandeskål (illustration a).	
13	Bland godt og sørg for, at der ikke er nogen medicinrester tilbage i skålen (illustration e).	
14	Sørg for, at barnet igen spiser hele mængden (illustration f).	
15	Giv ikke barnet andet mad i 2 timer.	

Hvis De har taget for meget SUSTIVA

Hvis De har taget for meget SUSTIVA, skal De henvende Dem til Deres læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så De nemt kan beskrive, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage SUSTIVA

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis De kommer til at springe en dosis over**, skal De tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men De må ikke fordoble den næste dosis. Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage Deres medicin.

Hvis De holder op med at tage SUSTIVA

Når Deres SUSTIVA er ved at slippe op, skal De hente mere hos Deres læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af SUSTIVA eller af de andre lægemidler, De tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med SUSTIVA i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

De bør konsultere lægen, hvis De har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af Deres behandling med SUSTIVA. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med SUSTIVA.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I én undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis De er påvirket, kan Deres læge foreslå, at De tager SUSTIVA ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. De skal altid straks underrette Deres læge, hvis De har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens De tager SUSTIVA.

Fortæl det til lægen, hvis De bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)

- Hududslæt

Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Angst, depression

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multifforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)
- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarede følelser af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt
- Selvmord

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af SUSTIVA

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SUSTIVA indeholder

- Hver SUSTIVA hård kapsel indeholder 100 mg af det aktive stof efavirenz.
- Øvrige indholdsstoffer i pulveret i den hårde kapsel: Natriumlaurylsulfat, lactosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumstivelsesglycolat.

- Kapselskallen indeholder: Gelatine, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171) og siliciumdioxid (E551).
- Kapslerne er præget med prægeblæk indeholdende cochennillecarminsyre (E120), indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

SUSTIVAS udseende og pakningsstørrelser

SUSTIVA 100 mg hårde kapsler fås i beholdere med 30 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irland

Fremstiller:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Storbritannien

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,

Alfred-Nobel-Straße 10,

40789 Monheim,

Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om Sustiva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs

<http://www.ema.europa.eu> hjemmeside

INDLÆGSSEDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler (efavirenz)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af SUSTIVA
2. Det skal De vide, før De begynder at tage SUSTIVA
3. Sådan skal De tage SUSTIVA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af SUSTIVA
6. Yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af SUSTIVA

SUSTIVA hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'ere). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (hiv-1)**-infektion ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn på 3 måneder og ældre, som vejer mindst 3,5 kg.

Deres læge har ordineret SUSTIVA til Dem, fordi De har en hiv-infektion. SUSTIVA taget sammen med anden antiretroviral behandling reducerer mængden af virus i blodet. Dette vil styrke Deres immunsystem og reducere risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med HIV-infektion.

2. Det skal de vide, før de begynder at tage SUSTIVA

Tag ikke SUSTIVA

- **hvis De er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sustiva (angivet i punkt 6), som er nævnt i slutningen af denne indlægsseddel. Spørg lægen eller på apoteket om råd.
- **hvis De har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis De har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerte problemer.
- hvis Deres læge har fortalt Dem, at De har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.

- **hvis De samtidigt tager** et eller flere af følgende lægemidler se også ”Brug af anden medicin sammen med Sustiva”):
 - **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
 - **bepridil** (mod hjertesygdom)
 - **cisaprid** (mod halsbrand)
 - **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
 - **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
 - **elbasvir eller grazoprevir** (mod hepatitis C)
 - **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og angst)
 - **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
 - **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
 - **triazol svampemidler**
 - visse **malariamidler**
 - **methadon** (til behandling af opioidmisbrug).

Hvis De tager et eller flere af disse lægemidler, skal De straks fortælle det til lægen. Hvis De tager disse lægemidler sammen med SUSTIVA, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller SUSTIVA kan holde op med at virke på den rigtige måde.

Vær ekstra forsigtig med at tage SUSTIVA

Tal med lægen før De begynder at tage SUSTIVA

- **SUSTIVA skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis SUSTIVA påbegyndes, fordi Deres nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som De ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og De vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- De skal fortsat tilses af Deres læge, mens De tager SUSTIVA.
- Fortæl det til Deres læge:
 - **hvis De tidligere har haft en mental sygdom**, herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis De føler Dem nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
 - **hvis De tidligere har haft krampeanfald**, eller hvis De får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis De får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i Deres blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at De tager SUSTIVA. Lægen vil måske give Dem en anden medicin mod krampeanfald.
 - **hvis De tidligere har haft leversygdom**, herunder aktiv kronisk hepatitis. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker eller måske skifte Dem til anden medicin. **Hvis De har alvorlig leversygdom, må De ikke tage SUSTIVA** (se punkt 2 *Tag ikke SUSTIVA*).
 - **hvis De har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når De er startet med SUSTIVA, skal De være opmærksom på:**
 - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
 - **alle tegn på hududslæt.** Hvis De har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal De stoppe med at tage SUSTIVA og straks fortælle det til lægen. Hvis De får udslæt, mens De tager en anden NNRTI, kan De have større risiko for at få udslæt med SUSTIVA.
 - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS), som tidligere har haft en infektion, som kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis De bemærker symptomer på infektion, skal De omgående fortælle det til Deres læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
 - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretroviral kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Anvendelse til børn

SUSTIVA anbefales ikke til børn under 3 måneder, eller som vejer under 3,5 kg, da det ikke er tilstrækkeligt undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin og SUSTIVA

De må ikke tage SUSTIVA sammen med visse former for medicin. Disse er nævnt under Tag ikke SUSTIVA i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

SUSTIVA kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af SUSTIVA eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. **Det er vigtigt, at De fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis De tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
 - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give Dem anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
 - maraviroc

- kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir, må ikke tages sammen med SUSTIVA, medmindre Deres læge anbefaler det, da det indeholder efavirenz, der er det aktive stof i SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner,** herunder tuberkulose og AIDS-relateret mycobacterium avium kompleks: clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give Dem et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotikum):**
 - voriconazol. SUSTIVA kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af SUSTIVA i blodet. Hvis De tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. De skal tjekke dette med lægen først.
 - itraconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
 - posaconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af parasitiske infektioner:** praziquantel: SUSTIVA kan reducere mængden af praziquantel i Deres blod. Hvis De tager disse to lægemidler samtidig kan Deres læge om nødvendigt anbefale, at dosis af praziquantel øges.
- **Medicin til behandling af malaria:**
 - artemether/lumefantrin: SUSTIVA kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
 - atovaquon/proguanil: SUSTIVA kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. SUSTIVA kan nedsætte eller øge mængden af krampemedicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at SUSTIVA virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give Dem et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere Deres kolesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Metamizol**, et lægemiddel til behandling af smerter og feber.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når De starter med at tage SUSTIVA, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.
- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når De starter eller stopper med at tage

SUSTIVA vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Implanon):** De skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da SUSTIVA kan bevirke, at virkningen af hormonal prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager SUSTIVA, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med SUSTIVA har bevirket, at det kontrceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere Deres warfarin- eller acenocoumaroldosis.
- **Ginkgo biloba** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
 - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol.
 - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
 - **Antibiotika** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

Brug af SUSTIVA sammen med mad og drikke

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis SUSTIVA tages på tom mave. Grapefrugtjuice bør undgås, når der tages SUSTIVA.

Graviditet og amning

Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med SUSTIVA og i 12 uger efter ophørt behandling. Lægen kan bede Dem om at tage en graviditetstest for at sikre, at De ikke er gravid, før De starter behandling med SUSTIVA.

Hvis De kan blive gravid, mens De tager SUSTIVA, er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør De fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at De er stoppet med at tage SUSTIVA.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De er gravid eller har til hensigt at blive gravid. Hvis De er gravid, bør De kun tage SUSTIVA, hvis De og Deres læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis De har taget SUSTIVA eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

De må ikke amme Deres barn, hvis De tager SUSTIVA.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

SUSTIVA indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigheid. Hvis De er påvirket af medicinen, må De ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

SUSTIVA indeholder lactose i hver 600 mg dosis.

Hvis De af Deres læge har fået at vide, at der er visse sukkerarter, De ikke kan tåle, skal De kontakte lægen, før De tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal De tage SUSTIVA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Deres læge vil informere Dem om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte SUSTIVA dosis, hvis De også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tages gennem munden. Det anbefales at tage SUSTIVA på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (for eksempel svimmelhed, døsigthed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at kapslen sluges hel sammen med postevand.
- SUSTIVA skal tages hver dag.
- SUSTIVA må aldrig anvendes alene til behandling af HIV. SUSTIVA skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.


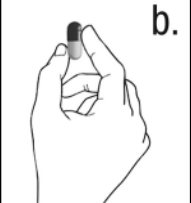
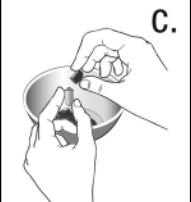


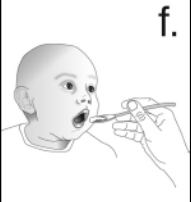
Brug til børn og unge

- SUSTIVA 200 mg hårde kapsler må indtages af børn og unge, der er 3 måneder og ældre, der vejer mindst 3,5 kg og som er i stand til at sluge kapslerne. Åbning af kapsler og indtagelse af indholdet sammen med en lille mængde fast føde, kan overvejes for børn, der ikke kan sluge hårde kapsler.
- Dosis til børn og unge beregnes efter legemsvægt og tages 1 gang dagligt som vist nedenfor:

Legemsvægt kg	SUSTIVA Dosis (mg)	Antal og styrke af kapsler eller tabletter, der skal indtages
3,5 til < 5	100	en 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	en 100 mg kapsel + en 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	en 200 mg kapsel
15 til < 20	250	en 200 mg kapsel + en 50 mg kapsel
20 til < 25	300	tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	tre 100 mg kapsler + en 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	to 200 mg kapsler
≥ 40	600	en 600 mg tablet ELLER tre 200 mg kapsler

Til børn, der ikke er i stand til at sluge kapslerne kan lægen anbefale at man åbner den hårde kapsel og blander indholdet med en lille mængde (1 – 2 tsk.) føde (fx yoghurt). Kapslerne skal åbnes forsigtigt, for at indholdet ikke spildes eller slipper ud i luften. Hold kapslen med toppen opad og træk toppen af selve kapslen. Anvend en lille beholder til at blande i. Blandingen skal gives så hurtigt som muligt, og ikke mere end 30 min. efter opblanding. Sørg for, at barnet spiser hele blandingen af føde og kapselindhold. Tilsæt en lille ekstra mængde føde (ca. 2 tsk.) i den tomme beholder, der er brugt til blanding, og rør om for at sikre, at der ikke er nogle medicinrester i beholderen. Få atter barnet til at spise den fulde mængde. Barnet bør ikke få ekstra føde de næste to timer. Lægen kan også anbefale denne metode til voksne, der ikke kan sluge SUSTIVA-kapsler.

Instruktioner for kapselpulvermetoden:

1	Undgå at give den daglige dosis SUSTIVA inden for 1 time efter et måltid.	
2	Vask og tør hænderne før og efter håndtering af kapselpulver.	
3	Vælg en slags blød mad, som barnet kan lide. Eksempler på blød mad er æblemos, syltetøj, yoghurt eller modermælkserstatning. I et forsøg om smagspræference hos voksne, fik SUSTIVA blandet med syltetøj den bedste bedømmelse.	
4	Placér 1-2 teskefulde mad i en lille skål (illustration a).	
5	SUSTIVA-kapsler skal åbnes forsigtigt over skålen, som beskrevet i punkt 6-7, således at indholdet ikke spildes.	
6	Hold hænderne over skålen og hold kapslen med toppen opad (se illustration b).	
7	Træk forsigtigt toppen af selve kapslen (illustration c).	
8	Drys kapslens pulver over maden (illustration d).	
9	Hvis den daglige dosis kræver mere end én kapsel, gentages punkt 5-8 for hver kapsel. Tilsæt ikke mere mad.	
10	Bland kapslens indhold med maden (illustration e).	
Punkt 11-14 skal gennemføres inden for 30 minutter efter sammenblanding:		
11	Giv blandingen af mad og kapselindhold til barnet og sørg for, at han/hun spiser det hele (illustration f).	
12	Tilsæt yderligere en lille mængde (ca. 2 teskefulde) mad til den tomme blandeskål (illustration a).	
13	Bland godt og sørg for, at der ikke er nogen medicinrester tilbage i skålen (illustration e).	
14	Sørg for, at barnet igen spiser hele mængden (illustration f).	
15	Giv ikke barnet andet mad i 2 timer.	

Hvis De har taget for meget SUSTIVA

Hvis De har taget for meget Sustiva, skal De henvende Dem til Deres læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så De nemt kan beskrive, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage SUSTIVA

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis De kommer til at springe en dosis over**, skal De tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men De må ikke fordoble den næste dosis. Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage Deres medicin.

Hvis De holder op med at tage SUSTIVA

Når Deres SUSTIVA er ved at slippe op, skal De hente mere hos Deres læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af SUSTIVA eller af de andre lægemidler, De tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med SUSTIVA i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

De bør konsultere lægen, hvis De har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af Deres behandling med SUSTIVA. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med SUSTIVA.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I én undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis De er påvirket, kan Deres læge foreslå, at De tager SUSTIVA ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. De skal altid straks underrette Deres læge, hvis De har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens De tager SUSTIVA.

Fortæl det til lægen, hvis De bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)

- Hududslæt

Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigheid
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Angst, depression

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)
- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarede følelser af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt
- Selvmord

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af SUSTIVA

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SUSTIVA indeholder

- Hver SUSTIVA hård kapsel indeholder 200 mg af det aktive stof efavirenz.
- Ovrigt indholdsstoffer i pulveret i den hårde kapsel: Natriumlaurilsulfat, lactosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumstivelsesglycolat.
- Kapselskallen indeholder: Gelatine, natriumlaurilsulfat, gul jernoxid (E172) og siliciumdioxid.

- Kapslerne er præget med prægeblæk indeholdende cochencarminsyre (E120), indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

SUSTIVAS udseende og pakningsstørrelser

SUSTIVA 200 mg hårde kapsler fås i beholdere med 90 kapsler og i pakninger, der indeholder 42 x 1 kapsler i aluminium/PVC perforerede enkeltdosisblister. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
DB15 T867
Irland

Fremstiller:

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

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

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om Sustiva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

SUSTIVA 600 mg filmovertrukne tabletter (efavirenz)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af SUSTIVA.
2. Det skal De vide, før De begynder at tage SUSTIVA
3. Sådan skal De tage SUSTIVA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af SUSTIVA
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af SUSTIVA

SUSTIVA, der indeholder den aktive substans efavirenz, hører til den antiretrovirale medicingruppe, som kaldes non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'ere). Det er **en antiretroviral medicin, som bekæmper humant immundefektvirus (hiv-1)-infektion** ved at reducere mængden af virus i blodet. Det anvendes af voksne, unge og børn på 3 måneder og ældre, som vejer mindst 3,5 kg. Deres læge har ordineret SUSTIVA til Dem, fordi De har en hiv-infektion. SUSTIVA taget sammen med anden antiretroviral behandling reducerer mængden af virus i blodet. Dette vil styrke Deres immunsystem og reducere risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med HIV-infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage SUSTIVA

Tag ikke SUSTIVA:

- **hvis De er allergisk** over for efavirenz eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sustiva (angivet i punkt 6). Spørg lægen eller på apoteket om råd.
- **hvis De har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis De har en hjertelidelse, såsom ændringer i hjerterytmen eller hastigheden af hjertets slag, langsomt hjerteslag eller alvorlig hjertesygdom.**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.
- hvis Deres læge har fortalt Dem, at De har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.

- **hvis De samtidigt tager et eller flere af følgende lægemidler (se også ”Brug af anden medicin sammen med Sustiva”):**
 - **astemizol eller terfenadin** (mod symptomer på allergi)
 - **bepridil** (mod hjertesygdom)
 - **cisaprid** (mod halsbrand)
 - **sekalealkaloider** (fx ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
 - **midazolam eller triazolam** (mod søvnløshed)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
 - **elbasvir eller grazoprevir** (mod hepatitis C)
 - **perikon (*Hypericum perforatum*)** (et naturlægemiddel mod depression og angst)
 - **flecainid, metoprolol** (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
 - **visse antibiotika** (makrolider, fluoroquinoloner, imidazol)
 - **triazol svampemidler**
 - visse **malariamidler**
 - **methadon** (til behandling af opioidmisbrug).

Hvis De tager et eller flere af disse lægemidler, skal De straks fortælle det til lægen. Hvis De tager disse lægemidler sammen med SUSTIVA, kan der opstå alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller SUSTIVA kan holde op med at virke på den rigtige måde.

SustivaAdvarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager SUSTIVA.

- **SUSTIVA skal tages sammen med andre lægemidler, der virker mod hiv-virus.** Hvis SUSTIVA påbegyndes, fordi Deres nuværende behandling ikke har forhindret virus i at formere sig, skal et andet lægemiddel, som De ikke har taget før, påbegyndes samtidig.
- Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion, og De vil eventuelt fortsætte med at udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-sygdom.
- De skal fortsat tilses af Deres læge, mens De tager SUSTIVA.
- **Fortæl det til Deres læge:**
 - **hvis De tidligere har haft en mental sygdom**, herunder depression, eller stofmisbrug eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til lægen, hvis De føler Dem nedtrykt, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4 *Bivirkninger*).
 - **hvis De tidligere har haft krampeanfald**, eller hvis De får medicin mod krampeanfald, for eksempel carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis De får noget af denne medicin, kan det være nødvendigt, at lægen kontrollerer mængden af denne medicin i Deres blod for at sikre, at denne ikke påvirkes af, at De tager SUSTIVA. Lægen vil måske give Dem en anden medicin mod krampeanfald.
 - **hvis De tidligere har haft leversygdom, herunder aktiv kronisk hepatitis.** Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler, har en højere risiko for alvorlige og muligvis livstruende leverproblemer. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker eller måske skifte Dem til anden medicin. **Hvis De har alvorlig leversygdom, må De ikke tage SUSTIVA** (se punkt 2 *Tag ikke SUSTIVA*).
 - **hvis De har en hjertesygdom, såsom unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Når De er startet med SUSTIVA, skal De være opmærksom på:**
 - **tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, besvær med at koncentrere sig eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte inden for de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder normalt efter de første 2-4 uger.
 - **alle tegn på hududslæt.** Hvis De har tegn på alvorligt hududslæt med blæredannelse eller feber, skal De stoppe med at tage SUSTIVA og straks fortælle det til lægen. Hvis De får udslæt, mens De tager en anden NNRTI'er, kan De have større risiko for at få udslæt med SUSTIVA.
 - **alle tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft en infektion, som kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis De bemærker symptomer på infektion, skal De omgående fortælle det til Deres læge. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
 - **knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Længden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Børn og unge

SUSTIVA anbefales ikke til børn under 3 måneder, eller som vejer under 3,5 kg, da det ikke er tilstrækkeligt undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med SUSTIVA

De må ikke tage SUSTIVA sammen med visse former for medicin. Disse er nævnt under Tag ikke SUSTIVA i begyndelsen af punkt 2. Disse omfatter nogle almindelige lægemidler og et naturlægemiddel (perikon), som kan medføre alvorlige interaktioner.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

SUSTIVA kan påvirke eller påvirkes af anden medicin herunder naturlægemidler som *Ginkgo biloba*. Derfor kan mængden af SUSTIVA eller anden medicin i blodet blive påvirket. Dette kan forhindre, at medicinen virker, som den skal, eller forværre eventuelle bivirkninger. **Det er vigtigt, at De fortæller det til lægen eller til apotekspersonalet, hvis De tager følgende:**

- **Anden medicin mod hiv-infektion:**
 - proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir forstærket af ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Lægen kan overveje at give Dem anden medicin eller at ændre dosen af proteasehæmmere.
 - maraviroc

- kombinationstabletten, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir, må ikke tages sammen med SUSTIVA medmindre Deres læge anbefaler det, da Atripla indeholder efavirenz, der er det aktive stof i SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af infektion med hepatitis C-virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicin til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose og aids-relateret mycobacterium avium kompleks:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lægen kan overveje at ændre dosis eller at give Dem et andet antibiotisk lægemiddel. Desuden vil lægen måske ordinere en højere dosis SUSTIVA.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (antimykotikum):**
 - voriconazol. SUSTIVA kan mindske mængden af voriconazol i blodet, og voriconazol kan øge mængden af SUSTIVA i blodet. Hvis De tager disse to lægemidler sammen, skal dosis af voriconazol øges og dosis af efavirenz nedsættes. De skal tjekke dette med lægen først.
 - itraconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af itraconazol i blodet.
 - posaconazol. SUSTIVA kan nedsætte mængden af posaconazol i blodet.
- **Medicin til behandling af parasitiske infektioner:**
 - praziquantel: SUSTIVA kan reducere mængden af praziquantel i Deres blod. Hvis De tager disse to lægemidler samtidig kan Deres læge om nødvendigt anbefale, at dosis af praziquantel øges.
- **Medicin til behandling af malaria:**
 - artemether/lumefantrin: SUSTIVA kan nedsætte mængden af artemether/lumefantrin i blodet.
 - atovaquon/proguanil: SUSTIVA kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil i blodet.
- **Medicin til behandling af krampeanfald:** carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. SUSTIVA kan nedsætte eller øge mængden af krampemedicin i blodet. Carbamazepin kan bevirke, at SUSTIVA virker dårligere. Lægen vil måske overveje at give Dem et andet lægemiddel mod krampeanfald.
- **Medicin til at mindske fedt i blodet (også kaldet statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Lægen vil kontrollere Deres kolesterol i blodet og måske ændre statindosis.
- **Methadon** (medicin til behandling af opioidmisbrug): lægen vil måske tilråde en anden behandling.
- **Metamizol**, et lægemiddel til behandling af smerter og feber.
- **Sertralin** (medicin til behandling af depression): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres sertralindosis.
- **Bupropion** (medicin mod depression eller til rygeafvænning): lægen vil måske være nødt til at ændre Deres bupropiondosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumantagonister, som er lægemidler, der typisk anvendes til behandling af højt blodtryk eller hjerteproblemer):** når De starter med at tage SUSTIVA, kan lægen være nødt til at justere dosis af en calciumantagonist.
- **Immunsuppressive lægemidler såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus** (medicin til at forhindre afstødelse af organer efter transplantation): når De starter eller stopper med at tage

SUSTIVA vil lægen kontrollere indholdet af det immunsuppressive lægemiddel i blodet, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

- **Hormonel prævention, såsom p-piller, prævention som indsprøjtning (fx Depo-Provera) eller et kontraceptivt implantat (fx Implanon):** De skal også bruge pålidelig barriereprævention (se Graviditet og amning), da SUSTIVA kan bevirke, at virkningen af hormonal prævention nedsættes. Graviditet kan forekomme hos kvinder, der tager SUSTIVA, mens de bruger et kontraceptivt implantat, selvom det ikke er fastslået, at behandling med SUSTIVA har bevirket, at det kontrceptive middel ikke virkede.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin til at forebygge blodpropper): lægen vil måske være nødt til at justere Deres warfarin- eller acenocoumaroldosis.
- ***Ginkgo biloba*** (et naturlægemiddel)
- **Lægemidler med indvirkning på hjerterytmen:**
 - **Lægemidler til behandling af problemer med hjerterytmen:** fx flecainid eller metoprolol.
 - **Lægemidler til behandling af depression,** fx imipramin, amitriptylin eller clomipramin.
 - **Antibiotika** herunder følgende typer: makrolider, fluoroquinoloner eller imidazol.

Brug af SUSTIVA sammen med mad og drikke

Det kan nedsætte bivirkningerne, hvis SUSTIVA tages på tom mave. Grapefrugtjuice bør undgås, når der tages SUSTIVA.

Graviditet og amning

Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med SUSTIVA og i 12 uger efter ophørt behandling. Lægen kan bede Dem om at tage en graviditetstest for at sikre, at De ikke er gravid, før De starter behandling med SUSTIVA.

Hvis De kan blive gravid, mens De tager SUSTIVA, er det nødvendigt at bruge en pålidelig form for barriereprævention (fx kondom) sammen med andre præventionsmetoder, herunder p-piller eller andre hormonale præventionsmidler (fx implantat, indsprøjtning). Efavirenz kan blive i blodet et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør De fortsætte med at bruge prævention som nævnt ovenfor i 12 uger efter, at De er stoppet med at tage SUSTIVA.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De er gravid eller har til hensigt at blive gravid. Hvis De er gravid, bør De kun tage SUSTIVA, hvis De og Deres læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Der er set alvorlige misdannelser hos ufødte dyr og hos spædbørn, hvis mødre i løbet af graviditeten er blevet behandlet med efavirenz eller et kombinationslægemiddel, der indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir. Hvis De har taget SUSTIVA eller kombinationstabletten med efavirenz, emtricitabin og tenofovir under graviditeten, kan lægen bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske prøver for at kontrollere barnets udvikling.

De må ikke amme Deres barn, hvis De tager SUSTIVA.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

SUSTIVA indeholder efavirenz og kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsigheid. Hvis De er påvirket af medicinen, må De ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

SUSTIVA indeholder lactose i hver 600 mg dosis

Hvis De af Deres læge har fået at vide, at der er visse sukkerarter, De ikke kan tåle, skal De kontakte lægen, før De tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal De tage SUSTIVA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Deres læge vil informere Dem om den rette dosering.

- Dosis til voksne er 600 mg 1 gang dagligt.
- Det kan blive nødvendigt at øge eller nedsætte SUSTIVA dosis, hvis De også tager anden medicin (se Brug af anden medicin sammen med SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tages gennem munden. Det anbefales at tage SUSTIVA på tom mave, helst ved sengetid. Dette kan få nogle bivirkninger (for eksempel svimmelhed, døsighed) til at virke mindre generende. På tom mave betyder almindeligvis 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Det anbefales, at tabletten sluges hel sammen med postevand.
- SUSTIVA skal tages hver dag.
- SUSTIVA må aldrig anvendes alene til behandling af hiv. SUSTIVA skal altid tages sammen med andre anti-hiv-lægemidler.

Brug til børn

- SUSTIVA filmovertrukne tabletter er ikke egnede til børn, der vejer under 40 kg.
- Dosis til børn, der vejer 40 kg eller mere er 600 mg 1 gang dagligt.

Hvis De har taget for meget SUSTIVA

Hvis De har taget for meget SUSTIVA, skal De henvende Dem til Deres læge eller nærmeste skadestue for at få rådgivning. Behold pakningen, så De nemt kan beskrive, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage SUSTIVA

Forsøg at undgå at springe en dosis over. **Hvis De kommer til at springe en dosis over**, skal De tage den næste dosis så hurtigt som muligt, men De må ikke fordoble den næste dosis. Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har brug for hjælp til at planlægge, hvornår det er bedst at tage Deres medicin.

Hvis De holder op med at tage SUSTIVA

Når Deres SUSTIVA er ved at slippe op, skal De hente mere hos Deres læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicineringen standses – selv i kort tid. Virus kan så blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at sige, hvilke af de uønskede virkninger, der er forårsaget af SUSTIVA eller af de andre lægemidler, De tager samtidigt, eller af selve hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

De mest fremtrædende bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med Sustiva i kombination med andre anti-hiv-lægemidler, er udslæt og symptomer fra nervesystemet.

De bør konsultere lægen, hvis De har udslæt, da nogle udslæt kan være alvorlige. De fleste tilfælde af udslæt forsvinder dog uden ændring af Deres behandling med SUSTIVA. Udslæt er mere almindeligt hos børn end hos voksne, der er behandlet med SUSTIVA.

Symptomerne fra nervesystemet har tilbøjelighed til at optræde lige når behandlingen startes, men aftager i reglen i løbet af de første få uger. I én undersøgelse opstod symptomerne fra nervesystemet ofte i løbet af de første 1-3 timer efter indtagelse af en dosis. Hvis De er påvirket, kan Deres læge foreslå, at De tager SUSTIVA ved sengetid og på tom mave. Nogle patienter haft mere alvorlige symptomer, der kan påvirke humøret eller evnen til at tænke klart. Nogle patienter har faktisk begået selvmord. Det ser ud som om disse problemer oftere opstår hos patienter, der i forvejen lider af en psykisk sygdom. De skal altid straks underrette Deres læge, hvis De har disse symptomer eller andre bivirkninger, mens De tager SUSTIVA.

Fortæl det til lægen, hvis De bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (berører flere end 1 ud af 10 brugere)

- Hududslæt

Almindelige (berører 1 til 10 ud af 100 brugere)

- Unormale drømme, koncentrationsbesvær, svimmelhed, hovedpine, søvnbesvær, døsigthed
- Koordinerings- eller balanceproblemer
- Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- Kløe
- Træthed
- Angst, depression

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet
- Forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer) i blodet

Ikke almindelige (berører 1 til 10 ud af 1.000 brugere)

- Nervøsitet, glemsomhed, forvirring, anfald (kramper), unormale tanker
- Sløret syn
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed)
- Smerter i maven forårsaget af betændelse i bugspytkirtlen
- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe, eller smerter i maven forårsaget af betændelse i leveren
- Brystforstørrelse hos mænd
- Aggressiv opførsel, humørsvingninger, at se eller høre ting, som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), mani (sindstilstand der er karakteriseret ved episoder af overaktivitet, opstemthed eller irritabilitet), paranoia, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor patienten kan være ubevægelig og stum i en periode)
- Fløjten, ringen eller anden vedvarende støj i ørerne
- Skælven (tremor)
- Rødmen

Laboratorieundersøgelser kan vise:

- Forhøjet indhold af kolesterol i blodet

Sjældne (berører 1 til 10 ud af 10.000 brugere)

- Kløende udslæt som en reaktion på sollys
- Leversvigt, som i nogle tilfælde kan føre til død eller levertransplantation, er forekommet sammen med efavirenz. I de fleste tilfælde opstod det hos patienter, som allerede havde leversygdom, men der har kun været få indberetninger hos patienter uden eksisterende leversygdom.
- Uforklarede følelser af bekymring, der ikke er forbundet med hallucinationer, men det kan være svært at tænke klart og fornuftigt
- Selvmord

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af SUSTIVA

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

SUSTIVA indeholder

- Hver SUSTIVA filmovertrukken tablet indeholder 600 mg af det aktive stofefavirenz.
- Øvrigeindholdsstoffer i tabletkernen: Croscarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
- Filmovertrækket indeholder: Hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, gul jernoxid (E172) og carnaubavoks.
- Tabletterne er præget med prægeblæk indeholdende hypromellose (E464), propylenglycol, cochénillecarminsyre (E120), indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

SUTIVAS udseende og pakningsstørrelse

SUSTIVA 600 mg filmovertrukne tabletter fås i flasker med 30 tabletter. SUSTIVA 600 mg filmovertrukne tabletter fås også i pakninger med 30 x 1 eller multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) tabletter i aluminium/PVC perforerede enkelt-dosisblister. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irland

Fremstiller:

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

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

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om Sustiva på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
<http://www.ema.europa.eu> hjemmeside