

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg efavirenz.

Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller 28,5 mg laktosmonohydrat. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapslar, hårda

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SUSTIVA är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 år och äldre.

SUSTIVA är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm³ eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande SUSTIVA.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Samtidig antiretroviral terapi: SUSTIVA måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att SUSTIVA tas på fastande mage. De förhöjda efavirenzkoncentrationer som setts efter administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan leda till en ökning i biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Vuxna: rekommenderad doser av SUSTIVA i kombination med en nukleosidanalogue omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 600 mg peroralt en gång dagligen.

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

Om SUSTIVA ges tillsammans med rifampicin bör en dosökning för SUSTIVA till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

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

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

Pediatrik population (3 - 17 år): Rekommenderad dos av SUSTIVA i kombination med en proteashämmare och/eller NRTI till patienter som är mellan 3 och 17 år gamla visas i Tabell 1. SUSTIVA hårda kapslar ska bara ges till barn som säkert klarar av att svälja hårda kapslar. Säkerhet och effekt av SUSTIVA hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Alternativ administreringsmetod: för barn som är minst 3 år gamla och väger minst 13 kg och vuxna som inte säkert klarar av att svälja hårda kapslar är SUSTIVA oral lösning den föredragna formuleringen. Administrering av kapselinnehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) föda kan övervägas för patienter som inte tolererar den orala lösningen. I en smakstudie på friska vuxna personer med efavirenz blandat med äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning, fick vindruvssylt det högsta omdömet för god smak totalt sett. Patienter och vårdgivare måste informeras om att öppna kapseln försiktigt så att inte kapselinnehållet spills ut eller sprids i luften. Det rekommenderas att kapseln hålls vertikalt med locket uppåt och att locket dras av från kapselkroppen. Kapselinnehållet ska blandas med födan i en liten behållare. Blandningen ska administreras så snart som möjligt, men inte mer än 30 minuter efter blandning. Efter administrering av blandningen av efavirenz och föda måste ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) föda tillsättas den tomma blandningsbehållaren, röras om för att lösa upp kvarvarande läkemedelsrester och administreras till patienten. Ingen ytterligare föda ska intas under minst 2 timmar efter administrering av efavirenz. Säkerhets- och tolerabilitetsdata för administrering av kapselinnehållet till pediatrika patienter är begränsade.

Tabell 1
Pediatrik dos för administrering en gång dagligen*

Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dos (mg)
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400
≥ 40	600

*För information om biotillgänglighet för kapselinnehållet blandat med föda som vehikel, se avsnitt 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot hjälpämne

Efavirenz får inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av HIV eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Såsom för alla andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI), utvecklas resistenta virusisolat snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till potentialen för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas inte.

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

Patienter ska göras medvetna om att nuvarande antiretroviral behandling, inkluderande efavirenz, inte har visats hindra risken för överföring av HIV till andra vid sexuell kontakt eller vid blodsmitta. Lämpliga försiktighetsmått ska vidtas även fortsättningsvis.

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

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

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

Psykiska symtom: psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådask att genast kontakta sin läkare för att bedöma

möjligheten att symtom en är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Lipodystrofi och metabola störningar: antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och PI samt lipoatrofi och NRTI. En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubbingar bör behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8).

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

Särskilda patientgrupper:

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population: Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 års ålder.

Utslag rapporterades hos 26 av 57 barn (46%) som behandlats med efavirenz under en 48-veckors period och var allvarliga hos tre patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption. Individer med dessa tillstånd kan ta efavirenz oral lösning, som inte innehåller laktos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4 och hämmar vissa CYP 450-isoenzymen, inkluderande CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Andra substanser som metaboliseras via CYP3A4 kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Exponeringen för efavirenz kan också förändras när det ges tillsammans med läkemedel eller föda (till exempel grapefrukt-juice) som påverkar CYP3A4-aktiviteten.

Kontraindicerad samtidig behandling

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

Johannesört (*Hypericum perforatum*): samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz

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

Andra interaktioner

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

Tabell 2: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA MEDEL		
Antiretrovirala medel		
Proteashämmare		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
atazanavir/ritonavir/ efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderad dos	darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% (CYP3A4-induktion) efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% (CYP3A4-hämning)	Den kliniska signifikansen av dessa förändringar har inte fastställts. Liknande förändringar förväntas vid den godkända dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/ritonavir/ efavirenz (700 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
fosamprenavir/saquinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4induktion). efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 - ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 - ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 - ↓ 59) ^b efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriskt medelvärdet för C _{min} för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C _{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos HIV-1-infekterade patienter (n=6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	Se även raden om ritonavir nedan.
lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Betydande minskning av lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40% Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz	Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33% (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) ^b Kvälls-C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) ^b (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.
saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofoviridisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Antimikrobiella medel		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Antimykobakteriella medel		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin, kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.
Antimykotiska medel		
itrakonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itrakonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) hydroxiitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	Eftersom inget råd om dos för itrakonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/400 mg en gång dagligen) vorikonazole/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 - ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 - ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
SYRAREducerande medel		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesiumhydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDämpande medel		
lorazepam/efavirenz (2 engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIkoagulantia		
warfarin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin.
ANTIkonvulsiva medel		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C _{max} och C _{min} för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativt antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym bör plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin utelslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
sertralín/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralín bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIISTAMINER		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 60% (↓ 52 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C _{max} -värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Orala: etinylestradiol+norgestimol/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 till ↓ 25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 till ↓ 85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Injektion: depo- medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz- innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL		
Immunosuppressiva medel som metaboliserar via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
OPIOIDER		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 - ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med HIV-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22% för att lindra abstinenssymtomen.	Patienter bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos ökas om det krävs för att lindra abstinenssymtom.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Trots minskningen i buprenorfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningsymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

^a 90% konfidensintervall om inget annat anges.

^b 95% konfidensintervall.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Efavirenz bör inte användas under graviditet, såvida det inte finns några andra lämpliga behandlingsmöjligheter.

Kvinnor i fertil ålder: Kvinnor som tar efavirenz ska undvika att bli gravida. Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in.

Graviditet: Det finns endast begränsade data från användning av efavirenz hos gravida kvinnor. Efter godkännandet av läkemedlet finns erfarenhet från utfallet av fler än 400 graviditeter i ett antiretroviralt graviditetsregister. Prospektiva rapporter med efavirenzexponering som del av en antiretroviral kombinationsbehandling under första trimestern, visar inte något specifikt missbildningsmönster. Ett mindre antal fall av neuralrörsdefekter, även meningomyelocele, har rapporterats till registret. De flesta neuralrörsdefekterna var enstaka retrospektiva fallrapporter, kausalsamband kan inte uteslutas men har heller inte kunnat fastställas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet inkluderande uttalade teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Amning: Studier på råttor har visat att efavirenz utsöndras i mjölk i koncentrationer mycket högre än i moderdjurets plasma. Det är inte känt om efavirenz utsöndras i modersmjölk. Eftersom djurstudier tyder på att substansen kan passera över i bröstmjölk, så rekommenderas att mödrar som tar efavirenz inte ammar sina barn. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor inte ska amma sina spädbarn under några omständigheter för att undvika överföring av HIV.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5% av patienterna hudutslag (11,6%), yrsel (8,5%), illamående (8,0%), huvudvärk (5,7%) och trötthet (5,5%). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom. Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

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

b. Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil.

Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, <i>psykos[‡]</i> , <i>suicidförsök</i> , <i>suicidtankar</i>
sällsynta	<i>vanföreställning^{‡‡}</i> , <i>neuro^{‡‡}</i> , <i>fullbordat självmord^{‡‡*}</i>
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	<i>cerebellära koordinations- och balansrubbnings[‡]</i> , <i>störd uppmärksamhet (3,6%)</i> , yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, <i>tremor[‡]</i>

Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	<i>tinnitus</i> [‡] , vertigo
Blodkärl	
mindre vanliga	<i>blodvallning</i> [‡]
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	<i>leversvikt</i> ^{††*}
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	<i>fotoallergisk dermatit</i> [‡]
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

*Se avsnitt c. *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

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

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

c. *Beskrivning av utvalda biverkningar*

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

Utslagen är vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom

en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan åter sättas in hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Lipodystrofi och metaboliska störningar: antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter, inkluderande minskning av perifert och

facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering (“buffalo hump”).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metaboliska störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

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

Avvikande laboratorievärden:

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

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

Lipider: förhöjda totalkolesterolvärden på 10 - 20% har observerats hos några icke-infekterade frivilliga som erhållit efavirenz. I kliniska prövningar med olika efavirenz-innehållande regimer vid behandling av tidigare obehandlade patienter, ökade totalkolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider under en 48 veckors behandling (21 - 31%, 23 - 24% respektive 23 - 49%). Andelen patienter med ett totalkolesterol/HDL-kolesterol förhållande större än 5 var oförändrad. Omfattningen av ändringar i lipidnivåer kan påverkas av faktorer såsom behandlingens längd och andra komponenter i den antiretrovirala regimen.

Cannabinoidtestinteraktion: efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats hos icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz. Falska positiva testresultat har endast observerats med CEDIA DAU Multi-Level THC-analys som används för screening. Detta har ej observerats med andra testade cannabinoidanalysmetoder inkluderande analysmetoder som används för att bekräfta positiva resultat.

d. Pediatrisk population:

biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (i en klinisk studie inkluderande 57 barn som fick efavirenz under en period om 48 veckor rapporterades utslag hos 46%) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 5,3% av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas. Även om centralnervösa symtom är svåra för yngre barn att rapportera verkar de vara mindre vanliga hos barn, och var generellt milda. I en studie med 57 barn upplevde 3,5% av patienterna centralnervösa symtom av måttlig intensitet, framförallt yrsel. Inget barn hade allvarliga symtom eller behövde avbryta behandlingen på grund av centralnervösa biverkningar.

e. Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter: Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikropppositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13% av efavirenzbehandlade patienter och hos 7% av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20% av patienterna i efavirenz-grupperna och 7% av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3% av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2% av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke nukleosidanaloger.
ATC kod: J05AG03

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska effekter:

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm³, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

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

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärde för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm³ och medelvärdet för HIV-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 3. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven HIV-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade HIV-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Tabell 3: Effektdata för studie 006

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

^aNC= F, avbruten behandling = terapivikt

^bC.I., konfidensintervall

^cS.E.M., medelvärdets standardavvikelse

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV; indinavir

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

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

Tabell 4: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

Studienummer/ Behandlings- Regimer ^b	n	%	Responsfrekvens (NC = F ^a) HIV-RNA i plasma		%	(95% C.I.)	Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>baseline</i> celler/mm ³ (S.E.M.) ^d	
			< 500 kopior/ml	< 50 kopior/ml			celler/mm ³	(S.E.M.) ^d
Studie ACTG 364 48 veckor			< 500 kopior/ml	< 50 kopior/ml				
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)	
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)	
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)	
Studie 020 24 veckor			< 400 kopior/ml	< 50 kopior/ml				
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)	
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)	

^aNC = F, avbruten behandling = terapivikt

^bEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir

^cC.I. konfidensintervall för andel av patienter med svar

^dS.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

---, ej utfört

Pediatrik population: ACTG 382 är en pågående icke jämförande studie på 57 NRTI-erfarna pediatrika patienter (3 - 16 år) för att karakterisera farmakokinetik, antiviral aktivitet och säkerhet av efavirenz i kombination med nelfinavir (20 - 30 mg/kg tre gånger dagligen) och en eller flera NRTI. Initialdosen av efavirenz motsvarade en 600 mg-dos (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt). Responsfrekvensen, baserat på NC = F-analyser på andel patienter som hade plasmanivåer HIV-RNA < 400 kopior/ml vid 48 veckor var 60% (95% C.I. 47, 72) och 53% (C.I. 40, 66) baserat på procentandel av patienterna med plasma HIV-RNA < 50 kopior/ml. Medelvärdet av antalet CD4-celler ökade med $63 \pm 34,5$ celler/mm³ från basnivån. Varaktigheten av terapivaret liknade den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Hos HIV-infekterade patienter var genomsnittlig C_{max}, genomsnittlig C_{min} och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [mean ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} $5,6 \pm 3,2$ µM (57%), och AUC 184 ± 73 µM · timme (40%).

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

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

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

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

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

Efavirenz har visat sig inducera P450-enzym, resulterande i induktion av dess egen metabolism. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42% lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos (se nedan).

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

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

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

Pediatrik population:

Hos 49 pediatrika patienter som erhållit motsvarande en dos om 600 mg av efavirenz (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt), var steady-state C_{max} 14,1 μM , steady-state C_{min} 5,6 μM och AUC 216 $\mu\text{M} \cdot \text{timme}$. Farmakokinetiken för efavirenz hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastrogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselkärna

Natriumlaurilsulfat

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Natriumstärkelseglykolat

Kapselhölje:

Gelatin
Natriumlaurilsulfat
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Kiseldioxid (E551)

Bläcktryck:

Koschenill-karminsyra (E120)
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar typ HDPE med barnsäkert polypropenlock. Burk med 30 hårda kapslar i en ytterkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga speciella.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/001 - burk

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 maj 1999
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg efavirenz.

Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller 57,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapslar, hårda

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SUSTIVA är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 år och äldre.

SUSTIVA är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm³ eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande SUSTIVA.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Samtidig antiretroviral terapi: SUSTIVA måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att SUSTIVA tas på fastande mage. De förhöjda efavirenzkoncentrationer som setts efter administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan leda till en ökning i biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

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

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

Om SUSTIVA ges tillsammans med rifampicin bör en dosökning för SUSTIVA till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

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

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

Pediatrik population (3 - 17 år): Rekommenderad dos av SUSTIVA i kombination med en proteashämmare och/eller NRTI till patienter som är mellan 3 och 17 år gamla visas i Tabell 1. SUSTIVA hårda kapslar ska bara ges till barn som säkert klarar av att svälja hårda kapslar. Säkerhet och effekt av SUSTIVA hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Alternativ administreringsmetod: för barn som är minst 3 år gamla och väger minst 13 kg och vuxna som inte säkert klarar av att svälja hårda kapslar är SUSTIVA oral lösning den föredragna formuleringen. Administrering av kapselinnehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) föda kan övervägas för patienter som inte tolererar den orala lösningen. I en smakstudie på friska vuxna personer med efavirenz blandat med äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning, fick vindruvssylt det högsta omdömet för god smak totalt sett. Patienter och vårdgivare måste informeras om att öppna kapseln försiktigt så att inte kapselinnehållet spills ut eller sprids i luften. Det rekommenderas att kapseln hålls vertikalt med locket uppåt och att locket dras av från kapselkroppen. Kapselinnehållet ska blandas med födan i en liten behållare. Blandningen ska administreras så snart som möjligt, men inte mer än 30 minuter efter blandning. Efter administrering av blandningen av efavirenz och föda måste ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) föda tillsättas den tomma blandningsbehållaren, röras om för att lösa upp kvarvarande läkemedelsrester och administreras till patienten. Ingen ytterligare föda ska intas under minst 2 timmar efter administrering av efavirenz. Säkerhets- och tolerabilitetsdata för administrering av kapselinnehållet till pediatrika patienter är begränsade.

Tabell 1
Pediatrik dos för administrering en gång dagligen*

Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dos (mg)
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400
≥ 40	600

*För information om biotillgänglighet för kapselinnehållet blandat med föda som vehikel, se avsnitt 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne

Efavirenz får inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av HIV eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Såsom för alla andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI), utvecklas resistenta virusisolat snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till potentialen för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas inte.

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

Patienter ska göras medvetna om att nuvarande antiretroviral behandling, inkluderande efavirenz, inte har visats hindra risken för överföring av HIV till andra vid sexuell kontakt eller vid blodsmitta. Lämpliga försiktighetsmått ska vidtas även fortsättningsvis.

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

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

Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI. *Psykiska symtom:* psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådask att genast kontakta sin läkare för att bedöma

möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Lipodystrofi och metabola störningar: antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och PI samt lipoatrofi och NRTI. En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubbningsbehandling bör behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8).

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

Särskilda patientgrupper:

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population: Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 års ålder.

Utslag rapporterades hos 26 av 57 barn (46%) som behandlats med efavirenz under en 48-veckors period och var allvarliga hos tre patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption. Individer med dessa tillstånd kan ta efavirenz oral lösning, som inte innehåller laktos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4 och hämmar vissa CYP450- isoenzymer, inkluderande CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Andra substanser som metaboliseras via CYP3A4 kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Exponeringen för efavirenz kan också förändras när det ges tillsammans med läkemedel eller föda (till exempel grapefrukt-juice) som påverkar CYP3A4-aktiviteten.

Kontraindicerad samtidig behandling

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

Johannesört (Hypericum perforatum): samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz

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

Andra interaktioner

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

Tabell 2: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA MEDEL		
Antiretrovirala medel		
Proteashämmare		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
atazanavir/ritonavir/ efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderad dos	darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% (CYP3A4-induktion) efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% (CYP3A4-hämning)	Den kliniska signifikansen av dessa förändringar har inte fastställts. Liknande förändringar förväntas vid den godkända dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/ritonavir/ efavirenz (700 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen) fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan. Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
fosamprenavir/saquinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4induktion). efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 - ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 - ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 - ↓ 59) ^b efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriskt medelvärdet för C _{min} för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C _{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos HIV-1-infekterade patienter (n=6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	Se även raden om ritonavir nedan.
lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Betydande minskning av lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40% Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz	Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33% (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) ^b Kvälls-C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) ^b (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.
saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofoviridisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Antimikrobiella medel		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Antimykobakteriella medel		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin, kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.
Antimykotiska medel		
itramkonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itramkonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itramkonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) hydroxiitramkonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	Eftersom inget råd om dos för itramkonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/400 mg en gång dagligen) vorikonazole/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 - ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 - ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
SYRAREducerande medel		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesiumhydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDämpande medel		
lorazepam/efavirenz (2 engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIkoagulantia		
warfarin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin.
ANTIkonvulsiva medel		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C _{max} och C _{min} för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativ antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym bör plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatin och gabapentin utelslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralin bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIISTAMINER		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 60% (↓ 52 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C _{max} -värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Orala: etinylestradiol+norgestimol/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 till ↓ 25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 till ↓ 85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Injektion: depo- medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz- innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL		
Immunosuppressiva medel som metaboliserar via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
OPIOIDER		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 - ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med HIV-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22% för att lindra abstinenssymtomen.	Patienter bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos ökas om det krävs för att lindra abstinenssymtom.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Trots minskningen i buprenorfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningsymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

^a 90% konfidensintervall om inget annat anges.

^b 95% konfidensintervall.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Efavirenz bör inte användas under graviditet, såvida det inte finns några andra lämpliga behandlingsmöjligheter.

Kvinnor i fertil ålder: Kvinnor som tar efavirenz ska undvika att bli gravida. Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in.

Graviditet: Det finns endast begränsade data från användning av efavirenz hos gravida kvinnor. Efter godkännandet av läkemedlet finns erfarenhet från utfallet av fler än 400 graviditeter i ett antiretroviralt graviditetsregister. Prospektiva rapporter med efavirenzexponering som del av en antiretroviral kombinationsbehandling under första trimestern, visar inte något specifikt missbildningsmönster. Ett mindre antal fall av neuralrörsdefekter, även meningomyelocele, har rapporterats till registret. De flesta neuralrörsdefekterna var enstaka retrospektiva fallrapporter, kausalsamband kan inte uteslutas men har heller inte kunnat fastställas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet inkluderande uttalade teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Amning: Studier på råttor har visat att efavirenz utsöndras i mjölk i koncentrationer mycket högre än i moderdjurets plasma. Det är inte känt om efavirenz utsöndras i modersmjölk. Eftersom djurstudier tyder på att substansen kan passera över i bröstmjölk, så rekommenderas att mödrar som tar efavirenz inte ammar sina barn. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor inte ska amma sina spädbarn under några omständigheter för att undvika överföring av HIV.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5% av patienterna hudutslag (11,6%), yrsel (8,5%), illamående (8,0%), huvudvärk (5,7%) och trötthet (5,5%). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom. Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

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

b. Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil.

Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, <i>psykos[‡]</i> , <i>suicidförsök</i> , <i>suicidtankar</i>
sällsynta	<i>vanföreställning^{‡‡}</i> , <i>neuro^{‡‡}</i> , <i>fullbordat självmord^{‡‡*}</i>
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	<i>cerebellära koordinations- och balansrubbnings[‡]</i> , <i>störd uppmärksamhet (3,6%)</i> , yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, <i>tremor[‡]</i>

Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	<i>tinnitus[‡], vertigo</i>
Blodkärl	
mindre vanliga	<i>blodvallning[‡]</i>
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	<i>leversvikt^{††*}</i>
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	<i>fotoallergisk dermatit[‡]</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

*Se avsnitt c. *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

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

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

c. *Beskrivning av utvalda biverkningar*

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

Utslagen är vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom

en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan åter sättas in hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Lipodystrofi och metaboliska störningar: antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter, inkluderande minskning av perifert och

facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering (“buffalo hump”).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metaboliska störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

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

Avvikande laboratorievärden:

Leverenzym: förhöjningar av aspartat-aminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iaktogs hos 3% av 1 008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5-8% efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5% efter långtidsbehandling). Förhöjningar av gamma-glutamyltransferas (GGT) till mer än fem gånger över ULN iaktogs hos 4% av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5-2% av patienterna behandlade med kontrollregimer (7% av patienter behandlade med efavirenz och 3% av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1% av patienterna i varje behandlingsgrupp studien beroende på gall- eller leverproblem.

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

Lipider: förhöjda totalkolesterolvärden på 10 - 20% har observerats hos några icke-infekterade frivilliga som erhållit efavirenz. I kliniska prövningar med olika efavirenz-innehållande regimer vid behandling av tidigare obehandlade patienter, ökade totalkolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider under en 48 veckors behandling (21 - 31%, 23 - 24% respektive 23 - 49%). Andelen patienter med ett totalkolesterol/HDL-kolesterol förhållande större än 5 var oförändrad. Omfattningen av ändringar i lipidnivåer kan påverkas av faktorer såsom behandlingens längd och andra komponenter i den antiretrovirala regimen.

Cannabinoidtestinteraktion: efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats hos icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz. Falska positiva testresultat har endast observerats med CEDIA DAU Multi-Level THC-analys som används för screening. Detta har ej observerats med andra testade cannabinoidanalysmetoder inkluderande analysmetoder som används för att bekräfta positiva resultat.

d. Pediatrisk population:

biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (i en klinisk studie inkluderande 57 barn som fick efavirenz under en period om 48 veckor rapporterades utslag hos 46%) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 5,3% av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas. Även om centralnervösa symtom är svåra för yngre barn att rapportera verkar de vara mindre vanliga hos barn, och var generellt milda. I en studie med 57 barn upplevde 3,5% av patienterna centralnervösa symtom av måttlig intensitet, framförallt yrsel. Inget barn hade allvarliga symtom eller behövde avbryta behandlingen på grund av centralnervösa biverkningar.

e. Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter: Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikropppositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13% av efavirenzbehandlade patienter och hos 7% av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20% av patienterna i efavirenz-grupperna och 7% av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3% av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2% av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke nukleosidanaloger.
ATC kod: J05AG03

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska effekter:

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm³, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

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

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärde för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm³ och medelvärdet för HIV-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 3. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven HIV-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade HIV-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Tabell 3: Effektdata för studie 006

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

^aNC= F, avbruten behandling = terapivikt

^bC.I., konfidensintervall

^cS.E.M., medelvärdets standardavvikelse

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV; indinavir

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

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

Tabell 4: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

Studienummer/ Behandlings- Regimer ^b	n	%	Responsfrekvens (NC = F ^a) HIV-RNA i plasma		%	(95% C.I.)	Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>baseline</i> celler/mm ³ (S.E.M.) ^d	
			< 500 kopior/ml	< 50 kopior/ml			celler/mm ³	(S.E.M.) ^d
Studie ACTG 364 48 veckor			< 500 kopior/ml	< 50 kopior/ml				
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---		107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---		114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---		94	(13,6)
Studie 020 24 veckor			< 400 kopior/ml	< 50 kopior/ml				
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)		104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)		77	(9,9)

^aNC = F, avbruten behandling = terapivikt

^bEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir

^cC.I, konfidensintervall för andel av patienter med svar

^dS.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

---, ej utfört

Pediatrik population: ACTG 382 är en pågående icke jämförande studie på 57 NRTI-erfarna pediatrika patienter (3 - 16 år) för att karakterisera farmakokinetik, antiviral aktivitet och säkerhet av efavirenz i kombination med nelfinavir (20 - 30 mg/kg tre gånger dagligen) och en eller flera NRTI. Initialdosen av efavirenz motsvarade en 600 mg-dos (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt). Responsfrekvensen, baserat på NC = F-analyser på andel patienter som hade plasmanivåer HIV-RNA < 400 kopior/ml vid 48 veckor var 60% (95% C.I. 47, 72) och 53% (C.I. 40, 66) baserat på procentandel av patienterna med plasma HIV-RNA < 50 kopior/ml. Medelvärdet av antalet CD4-celler ökade med $63 \pm 34,5$ celler/mm³ från basnivån. Varaktigheten av terapivaret liknade den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption: maximal plasmakoncentration för efavirenz på 1,6 - 9,1 µM uppnåddes 5 timmar efter tillförsel av perorala engångsdoser på 100 mg till 1 600 mg till icke-infekterade frivilliga. Dosrelaterade ökning i C_{max} och AUC sågs för doser upp till 1600 mg. Ökningarna var mindre än proportionella, vilket tyder på minskad absorption vid högre doser. Tiden till maximal plasmakoncentration (3 - 5 timmar) ändrades inte vid multipeldosering och steady-state plasmakoncentrationer uppnåddes inom 6 - 7 dagar.

Hos HIV-infekterade patienter var genomsnittlig C_{max}, genomsnittlig C_{min} och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [mean ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} $5,6 \pm 3,2$ µM (57%) och AUC 184 ± 73 µM · timme (40%).

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

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

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

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

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

Efavirenz har visat sig inducera P450-enzym, resulterande i induktion av dess egen metabolism. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre

ackumulation än den förväntade (22 - 42% lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos(se nedan).

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

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

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

Pediatrisk population:

Hos 49 pediatriska patienter som erhållit motsvarande en dos om 600 mg av efavirenz (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt), var steady-state C_{max} 14,1 μM , steady-state C_{min} 5,6 μM och AUC 216 $\mu\text{M} \cdot \text{timme}$. Farmakokinetiken för efavirenz hos pediatriska patienter var jämförbar med den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastrogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselkärna
Natriumlaurilsulfat
Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykolat

Kapselhölje

Gelatin
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Kiseldioxid(E551)

Bläcktryck:

Koschenill-karminsyra (E120)
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar typ HDPE med barnsäkert polypropenlock. Burk med 30 hårda kapslar i en ytterkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga speciella.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/002 - burk

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 maj 1999
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 200 mg efavirenz.

Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller 114 mg laktosmonohydrat. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapslar, hårda

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SUSTIVA är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 år och äldre.

SUSTIVA är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm³ eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande SUSTIVA.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Samtidig antiretroviral terapi: SUSTIVA måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att SUSTIVA tas på fastande mage. De förhöjda efavirenzkoncentrationer som setts efter administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan leda till en ökning i biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

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

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

Om SUSTIVA ges tillsammans med rifampicin bör en dosökning för SUSTIVA till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

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

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

Pediatrisk population (3 - 17 år): Rekommenderad dos av SUSTIVA i kombination med en proteashämmare och/eller NRTI till patienter som är mellan 3 och 17 år gamla visas i Tabell 1. SUSTIVA hårda kapslar ska bara ges till barn som säkert klarar av att svälja hårda kapslar. Säkerhet och effekt av SUSTIVA hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Alternativ administreringsmetod: för barn som är minst 3 år gamla och väger minst 13 kg och vuxna som inte säkert klarar av att svälja hårda kapslar är SUSTIVA oral lösning den föredragna formuleringen. Administrering av kapselinnehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) föda kan övervägas för patienter som inte tolererar den orala lösningen. I en smakstudie på friska vuxna personer med efavirenz blandat med äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning, fick vindruvssylt det högsta omdömet för god smak totalt sett. Patienter och vårdgivare måste informeras om att öppna kapseln försiktigt så att inte kapselinnehållet spills ut eller sprids i luften. Det rekommenderas att kapseln hålls vertikalt med locket uppåt och att locket dras av från kapselkroppen. Kapselinnehållet ska blandas med födan i en liten behållare. Blandningen ska administreras så snart som möjligt, men inte mer än 30 minuter efter blandning. Efter administrering av blandningen av efavirenz och föda måste ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) föda tillsättas den tomma blandningsbehållaren, röras om för att lösa upp kvarvarande läkemedelsrester och administreras till patienten. Ingen ytterligare föda ska intas under minst 2 timmar efter administrering av efavirenz. Säkerhets- och tolerabilitetsdata för administrering av kapselinnehållet till pediatrika patienter är begränsade.

Tabell 1
Pediatrisk dos för administrering en gång dagligen*

Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dos (mg)
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400
≥ 40	600

*För information om biotillgänglighet för kapselinnehållet blandat med föda som vehikel, se avsnitt 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne

Efavirenz får inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av HIV eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Såsom för alla andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI), utvecklas resistenta virusisolat snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till potentialen för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas inte.

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

Patienter ska göras medvetna om att nuvarande antiretroviral behandling, inkluderande efavirenz, inte har visats hindra risken för överföring av HIV till andra vid sexuell kontakt eller vid blodsmitta. Lämpliga försiktighetsmått ska vidtas även fortsättningsvis.

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

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

Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI. *Psykiska symtom:* psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådask att genast kontakta sin läkare för att bedöma

möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Lipodystrofi och metabola störningar: antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och PI samt lipoatrofi och NRTI. En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubbningsbehandling bör behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8)..

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

Särskilda patientgrupper:

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population: Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 års ålder.

Utslag rapporterades hos 26 av 57 barn (46%) som behandlats med efavirenz under en 48-veckors period och var allvarliga hos tre patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption. Individer med dessa tillstånd kan ta efavirenz oral lösning, som inte innehåller laktos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4 och hämmar vissa CYP450- isoenzymer, inkluderande CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Andra substanser som metaboliseras via CYP3A4 kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Exponeringen för efavirenz kan också förändras när det ges tillsammans med läkemedel eller föda (till exempel grapefrukt-juice) som påverkar CYP3A4-aktiviteten.

Kontraindicerad samtidig behandling

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

Johannesört (Hypericum perforatum): samtidig behandling med efavirenz och johannesört eller naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz

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

Andra interaktioner

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

Tabell 2: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFEKTIVA MEDEL		
Antiretrovirala medel		
Proteashämmare		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
atazanavir/ritonavir/ efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderad dos	darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% (CYP3A4-induktion) efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% (CYP3A4-hämning)	Den kliniska signifikansen av dessa förändringar har inte fastställts. Liknande förändringar förväntas vid den godkända dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/ritonavir/ efavirenz (700 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen) fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan. Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
fosamprenavir/saquinavir/ efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4induktion). efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 - ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 - ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 - ↓ 59) ^b efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriskt medelvärdet för C _{min} för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C _{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos HIV-1-infekterade patienter (n=6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	Se även raden om ritonavir nedan.
lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Betydande minskning av lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40% Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz	Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33% (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) ^b Kvälls-C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) ^b (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.
saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofoviridisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Antimikrobiella medel		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Antimykobakteriella medel		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin, kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.
Antimykotiska medel		
itrazonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itrazonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itrazonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) hydroxiitrazonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	Eftersom inget råd om dos för itrazonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/400 mg en gång dagligen) vorikonazole/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 - ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 - ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigrupperordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
SYRAREducerande medel		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesiumhydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDämpande medel		
lorazepam/efavirenz (2 engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIkoagulantia		
warfarin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin.
ANTIkonvulsiva medel		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C _{max} och C _{min} för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativ antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym bör plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatin och gabapentin utelslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralin bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIISTAMINER		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 60% (↓ 52 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C _{max} -värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Orala: etinylestradiol+norgestimol/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 till ↓ 25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 till ↓ 85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Injektion: depo- medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz- innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL		
Immunosuppressiva medel som metaboliserar via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
OPIOIDER		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 - ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med HIV-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22% för att lindra abstinenssymtomen.	Patienter bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos ökas om det krävs för att lindra abstinenssymtom.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Trots minskningen i buprenorfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningsymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

^a 90% konfidensintervall om inget annat anges.

^b 95% konfidensintervall.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Efavirenz bör inte användas under graviditet, såvida det inte finns några andra lämpliga behandlingsmöjligheter.

Kvinnor i fertil ålder: Kvinnor som tar efavirenz ska undvika att bli gravida. Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in.

Graviditet: Det finns endast begränsade data från användning av efavirenz hos gravida kvinnor. Efter godkännandet av läkemedlet finns erfarenhet från utfallet av fler än 400 graviditeter i ett antiretroviralt graviditetsregister. Prospektiva rapporter med efavirenzexponering som del av en antiretroviral kombinationsbehandling under första trimestern, visar inte något specifikt missbildningsmönster. Ett mindre antal fall av neuralrörsdefekter, även meningomyelocele, har rapporterats till registret. De flesta neuralrörsdefekterna var enstaka retrospektiva fallrapporter, kausalsamband kan inte uteslutas men har heller inte kunnat fastställas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet inkluderande uttalade teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Amning: Studier på råttor har visat att efavirenz utsöndras i mjölk i koncentrationer mycket högre än i moderdjurets plasma. Det är inte känt om efavirenz utsöndras i modersmjölk. Eftersom djurstudier tyder på att substansen kan passera över i bröstmjölk, så rekommenderas att mödrar som tar efavirenz inte ammar sina barn. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor inte ska amma sina spädbarn under några omständigheter för att undvika överföring av HIV.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5% av patienterna hudutslag (11,6%), yrsel (8,5%), illamående (8,0%), huvudvärk (5,7%) och trötthet (5,5%). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom. Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

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

b. Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil.

Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, <i>psykos[†]</i> , <i>suicidförsök</i> , <i>suicidtankar</i>
sällsynta	<i>vanföreställning^{††}</i> , <i>neuro^{††}</i> , <i>fullbordat självmord^{††*}</i>
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	<i>cerebellära koordinations- och balansrubbnings[†]</i> , <i>störd uppmärksamhet (3,6%)</i> , yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, <i>tremor[†]</i>

Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	<i>tinnitus[‡]</i> , vertigo
Blodkärl	
mindre vanliga	<i>blodvallning[‡]</i>
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	<i>leversvikt^{††*}</i>
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	<i>fotoallergisk dermatit[‡]</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

*Se avsnitt c. *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

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

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

c. *Beskrivning av utvalda biverkningar*

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

Utslagen är vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom

en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan åter sättas in hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Lipodystrofi och metaboliska störningar: antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter, inkluderande minskning av perifert och

facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering (“buffalo hump”).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metaboliska störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (seavsnitt 4.4).

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

Avvikande laboratorievärden:

Leverenzymmer: förhöjningar av aspartat-aminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iaktogs hos 3% av 1 008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5-8% efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5% efter långtidsbehandling). Förhöjningar av gamma-glutamyltransferas (GGT) till mer än fem gånger över ULN iaktogs hos 4% av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5-2% av patienterna behandlade med kontrollregimer (7% av patienter behandlade med efavirenz och 3% av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1% av patienterna i varje behandlingsgrupp studien beroende på gall- eller leverproblem.

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

Lipider: förhöjda totalkolesterolvärden på 10 - 20% har observerats hos några icke-infekterade frivilliga som erhållit efavirenz. I kliniska prövningar med olika efavirenz-innehållande regimer vid behandling av tidigare obehandlade patienter, ökade totalkolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider under en 48 veckors behandling (21 - 31%, 23 - 24% respektive 23 - 49%). Andelen patienter med ett totalkolesterol/HDL-kolesterol förhållande större än 5 var oförändrad. Omfattningen av ändringar i lipidnivåer kan påverkas av faktorer såsom behandlingens längd och andra komponenter i den antiretrovirala regimen.

Cannabinoidtestinteraktion: efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats hos icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz. Falska positiva testresultat har endast observerats med CEDIA DAU Multi-Level THC-analys som används för screening. Detta har ej observerats med andra testade cannabinoidanalysmetoder inkluderande analysmetoder som används för att bekräfta positiva resultat.

d. Pediatrisk population:

Biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (i en klinisk studie inkluderande 57 barn som fick efavirenz under en period om 48 veckor rapporterades utslag hos 46%) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 5,3% av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas. Även om centralnervösa symtom är svåra för yngre barn att rapportera verkar de vara mindre vanliga hos barn, och var generellt milda. I en studie med 57 barn upplevde 3,5% av patienterna centralnervösa symtom av måttlig intensitet, framförallt yrsel. Inget barn hade allvarliga symtom eller behövde avbryta behandlingen på grund av centralnervösa biverkningar.

e. Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter: Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikropppositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13% av efavirenzbehandlade patienter och hos 7% av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20% av patienterna i efavirenz-grupperna och 7% av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3% av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2% av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke nukleosidanaloger.
ATC kod: J05AG03

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska effekter:

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm³, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

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

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärde för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm³ och medelvärdet för HIV-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 3. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven HIV-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade HIV-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Tabell 3: Effektdata för studie 006

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

^aNC= F, avbruten behandling = terapivikt

^bC.I., konfidensintervall

^cS.E.M., medelvärdets standardavvikelse

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV; indinavir

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

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

Tabell 4: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

Studienummer/ Behandlings- Regimer ^b	n	Responsfrekvens (NC = F ^a) HIV-RNA i plasma				Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>baseline</i> celler/mm ³ (S.E.M.) ^d	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	celler/mm ³	(S.E.M.) ^d
Studie ACTG 364 48 veckor		< 500 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 veckor		< 400 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^aNC = F, avbruten behandling = terapivikt

^bEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir

^cC.I., konfidensintervall för andel av patienter med svar

^dS.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

---, ej utfört

Pediatrik population: ACTG 382 är en pågående icke jämförande studie på 57 NRTI-erfarna pediatrika patienter (3 - 16 år) för att karakterisera farmakokinetik, antiviral aktivitet och säkerhet av efavirenz i kombination med nelfinavir (20 - 30 mg/kg tre gånger dagligen) och en eller flera NRTI. Initialdosen av efavirenz motsvarade en 600 mg-dos (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt). Responsfrekvensen, baserat på NC = F-analyser på andel patienter som hade plasmanivåer HIV-RNA < 400 kopior/ml vid 48 veckor var 60% (95% C.I. 47, 72) och 53% (C.I. 40, 66) baserat på procentandel av patienterna med plasma HIV-RNA < 50 kopior/ml. Medelvärdet av antalet CD4-celler ökade med $63 \pm 34,5$ celler/mm³ från basnivån. Varaktigheten av terapivaret liknade den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption: maximal plasmakoncentration för efavirenz på 1,6 - 9,1 µM uppnåddes 5 timmar efter tillförsel av perorala engångsdoser på 100 mg till 1600 mg till icke-infekterade frivilliga. Dosrelaterade ökningarna i C_{max} och AUC sågs för doser upp till 1600 mg. Ökningarna var mindre än proportionella, vilket tyder på minskad absorption vid högre doser. Tiden till maximal plasmakoncentration (3 - 5 timmar) ändrades inte vid multipeldosering och steady-state plasmakoncentrationer uppnåddes inom 6 - 7 dagar.

Hos HIV-infekterade patienter var genomsnittlig C_{max}, genomsnittlig C_{min} och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [mean ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} $5,6 \pm 3,2$ µM (57%) och AUC 184 ± 73 µM · timme (40%).

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

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

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

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

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

Efavirenz har visat sig inducera P450-enzym, resulterande i induktion av dess egen metabolism. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42% lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos (se nedan).

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastrogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

Pediatrik population:

Hos 49 pediatrika patienter som erhållit motsvarande en dos om 600 mg av efavirenz (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt), var steady-state C_{max} 14,1 μM , steady-state C_{min} 5,6 μM och AUC 216 $\mu\text{M} \cdot \text{timme}$. Farmakokinetiken för efavirenz hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselkärna

Natriumlaurilsulfat

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Natriumstärkelseglykolat

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

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

För burkar: 3 år.
För blister: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga speciella.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 maj 1999
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 30 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 30 mg efavirenz.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Färglös till svagt gul klar vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SUSTIVA oral lösning är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 år och äldre, som inte kan svälja de hårda kapslarna eller de filmdragerade tablettorna.

SUSTIVA är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm³ eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande SUSTIVA.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Samtidig antiretroviral terapi: SUSTIVA måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

SUSTIVA oral lösning kan intas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

För att förbättra toleransen av centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet under de första två till fyra veckorna av behandlingen och till patienter där symtomen kvarstår (se avsnitt 4.8).

Vuxna: rekommenderad doser av SUSTIVA i kombination med en nukleosidanalogue omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 24 ml peroralt en gång dagligen.

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

Om SUSTIVA ges tillsammans med rifampicin bör en dosökning för SUSTIVA till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

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

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

Pediatrik population (3 - 17 år): Rekommenderad dos av SUSTIVA i kombination med en proteashämmare och/eller NRTI till patienter som är mellan 3 och 17 år gamla visas i Tabell 1. SUSTIVA hårda kapslar ska bara ges till barn som säkert klarar av att svälja hårda kapslar. Säkerhet och effekt av SUSTIVA hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Tabell 1

Pediatrik dos av SUSTIVA oral lösning för administrering en gång dagligen

Kroppsvikt Kg	SUSTIVA oral lösning (30 mg/ml) Dos (ml)	
	Barn 3 - < 5 år	Vuxna och barn från 5 år och uppåt
13 –till < 15	12	9
15 –till < 20	13	10
20 –till < 25	15	12
25 –till < 32,5	17	15
32,5 till < 40	-	17
≥ 40	-	24

SUSTIVA oral lösning har lägre biotillgänglighet än de hårda kapslarna på mg per mg basis. Doseringsrekommendationerna i Tabell 1 har justerats med hänsyn tagen till skillnaderna i biotillgänglighet (se avsnitt 5.2.).

SUSTIVA oral lösning är den föredragna formuleringen för patienter som inte säkert klarar av att svälja kapslar eller tabletter. Administrering av kapselinnehållet med små mängder (1-2 teskedar) föda kan övervägas för patienter som inte kan tolerera oral lösning (se Tabell 2 och produktresumén för SUSTIVA hårda kapslar). I en smakstudie på friska vuxna med efavirenz blandat med äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning, fick vindruvssylt det högsta omdömet för god smak totalt sett. Patienter och vårdgivare måste informeras om att öppna kapseln försiktigt så att inte kapselinnehållet spills ut eller sprids i luften. Det rekommenderas att kapseln hålls vertikalt med locket uppåt och att locket dras av från kapselkroppen. Kapselinnehållet ska blandas med födan i en liten behållare. Blandningen ska administreras så snart som möjligt, men inte mer än 30 minuter efter blandning. Efter administrering av blandningen av efavirenz och föda måste ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) föda tillsättas den tomma blandningsbehållaren, röras om för att lösa upp kvarvarande läkemedelsrester och administreras till patienten. Ingen ytterligare föda ska intas under minst 2 timmar efter administrering av efavirenz. Säkerhets- och tolerabilitetsdata för administrering av kapselinnehållet till pediatrika patienter är begränsade.

Tabell 2

Pediatrik dos av SUSTIVA hårda kapslar för administrering en gång dagligen*

Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dos (mg)
13 till < 15	200
15 till < 20	250
20 till < 25	300
25 till < 32.5	350
32,5 till < 40	400
≥ 40	600

*För information om biotillgänglighet för kapselinnehållet blandat med föda som vehikel, se avsnitt 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot någothjälpämne.

Efavirenz får inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av HIV eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Såsom för alla andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI), utvecklas resistent virus isolat snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till potentialen för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas inte.

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

Patienter ska göras medvetna om att nuvarande antiretroviral behandling, inkluderande efavirenz, inte har visats hindra risken för överföring av HIV till andra vid sexuell kontakt eller vid blodsmitta. Lämpliga försiktighetsmått ska vidtas även fortsättningsvis.

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

Utslag: milda till måttliga hudutslag har rapporterats i kliniska studier med efavirenz. Dessa försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra

toleransen och påskynda resolution av hudutslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1% av de patienter som behandlats med efavirenz. Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1%. Efavirenzbehandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinne-engagemang eller feber. Om efavirenzbehandlingen avslutas ska avbrytande av behandlingen med andra antiretrovirala medel också övervägas för att förhindra utveckling av resistent virus (se avsnitt 4.8).

Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI. *Psykiska symtom:* psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådaskontaktas sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Lipodystrofi och metabola störningar: antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och PI samt lipoatrofi och NRTI. En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av

serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubbingar bör behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8).

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

Särskilda patientgrupper:

Leversjukdom: Efavirenz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eftersom det finns otillräckligt med data för att utvärdera om dosjustering är nödvändig. På grund av omfattande cytokrom P450-medierad metabolism av efavirenz och begränsad klinisk erfarenhet av patienter med kronisk leversjukdom måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Labtester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

Pediatrisk population: efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg. Uppgifter föreligger som indikerar att efavirenz kan ha en annorlunda farmakokinetik hos väldigt små barn. På grund av detta bör inte efavirenz oral lösning ges till barn mindre än 3 år gamla.

Utslag rapporterades hos 26 av 57 barn (46%) som behandlats med efavirenz under en 48-veckors period och var allvarliga hos tre patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4 och hämmar vissa CYP450- isoenzymer, inkluderande CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Andra substanser som metaboliseras via CYP3A4 kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Exponeringen för efavirenz kan också

förändras när det ges tillsammans med läkemedel eller föda (till exempel grapefrukt-juice) som påverkar CYP3A4-aktiviteten.

Kontraindicerad samtidig behandling

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

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

Andra interaktioner

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

Tabell 3: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFJEKTIVA MEDEL		
Antiretrovirala medel		
Proteashämmare		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI bör en dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
atazanavir/ritonavir/ efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderad dos	darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% (CYP3A4-induktion) efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% (CYP3A4-hämning)	Den kliniska signifikansen av dessa förändringar har inte fastställts. Liknande förändringar förväntas vid den godkända dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/ritonavir/ efavirenz (700 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen) fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz fosamprenavir/saquinavir/ efavirenz	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Interaktion är inte studerad. Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan. Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4induktion). efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller indinavir/ritonavir.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 - ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 - ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 - ↓ 59) ^b efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Geometriskt medelvärdet för C _{min} för indinavir (0,33 mg/l) vid användning tillsammans med ritonavir och efavirenz var högre än det historiska medelvärdet för C _{min} (0,15 mg/l) när indinavir gavs ensamt i dosen 800 mg var 8:e timme. Farmakokinetiken för indinavir och efavirenz hos HIV-1-infekterade patienter (n=6) var i regel jämförbar med data från icke-infekterade frivilliga.	Se även raden om ritonavir nedan.

Läkemedel, i terpigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen) (500/125 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Betydande minskning av lopinavirexponering. Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40% Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz	Vid samtidig användning med efavirenz bör dosökning övervägas för lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning med 33% (4 kapslar/~6,5 ml två gånger dagligen istället för 3 kapslar/5 ml två gånger dagligen). Försiktighet rekommenderas eftersom denna dosjustering kan vara otillräcklig hos vissa patienter. Dosen för lopinavir/ritonavir tabletter bör ökas till 500/125 mg två gånger dagligen när det ges tillsammans med 600 mg efavirenz en gång dagligen. Se även raden om ritonavir nedan.
nelfinavir/efavirenz (750 mg var 8:e timme/600 mg en gång dagligen)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 33) Denna kombination tolererades i allmänhet väl.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) ^b Kvälls-C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) ^b (hämmning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.
saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Antimikrobiella medel		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Antimykobakteriella medel		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz.
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6- induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin, kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.
Antimykotiska medel		
itrakonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itrakonazol- koncentrationer: CYP3A4- induktion) hydroxiitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	Eftersom inget råd om dos för itrakonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/ 400 mg en gång dagligen) vorikonazole/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/ 300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 - ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 - ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
SYRAREducerande medel		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/ 400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/ 400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesiumhydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDämpande medel		
lorazepam/efavirenz (2 engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIkoagulantia		
warfarin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin.

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

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralin bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIISTAMINER		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA-reduktashämmare: AUC: ↓ 60% (↓ 52 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C _{max} -värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

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

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

^a 90% konfidensintervall om inget annat anges.

^b 95% konfidensintervall.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Efavirenz bör inte användas under graviditet, såvida det inte finns några andra lämpliga behandlingsmöjligheter.

Kvinnor i fertil ålder: Kvinnor som tar efavirenz ska undvika att bli gravida. Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in.

Graviditet: Det finns endast begränsade data från användning av efavirenz hos gravida kvinnor. Efter godkännandet av läkemedlet finns erfarenhet från utfallet av fler än 400 graviditeter i ett antiretroviralt graviditetsregister. Prospektiva rapporter med efavirenzexponering som del av en antiretroviral kombinationsbehandling under första trimestern, visar inte något specifikt missbildningsmönster. Ett mindre antal fall av neuralrörsdefekter, även meningomyelocele, har rapporterats till registret. De

flesta neuralrörsdefekterna var enstaka retrospektiva fallrapporter, kausalsamband kan inte uteslutas men har heller inte kunnat fastställas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet inkluderande uttalade teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Amning: Studier på råttor har visat att efavirenz utsöndras i mjölk i koncentrationer mycket högre än i moderdjurets plasma. Det är inte känt om efavirenz utsöndras i modersmjölk. Eftersom djurstudier tyder på att substansen kan passera över i bröstmjölk, så rekommenderas att mödrar som tar efavirenz inte ammar sina barn. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor inte ska amma sina spädbarn under några omständigheter för att undvika överföring av HIV.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5% av patienterna hudutslag (11,6%), yrsel (8,5%), illamående (8,0%), huvudvärk (5,7%) och trötthet (5,5%). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom (se avsnitt 4.4). Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

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

b. Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil.

Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, <i>psykos</i> [‡] , suicidförsök, suicidtankar
sällsynta	<i>vanföreställning</i> ^{††} , <i>neuros</i> ^{††} , <i>fullbordat självmord</i> ^{††*}
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	<i>cerebellära koordinations- och balansrubbnings</i> [‡] , störd uppmärksamhet (3,6%), yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, <i>tremor</i> [‡]
Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	<i>tinnitus</i> [‡] , vertigo
Blodkärl	
mindre vanliga	<i>blodvallning</i> [‡]
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	<i>leversvikt</i> ^{††*}
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	<i>fotoallergisk dermatit</i> [‡]
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

*Se avsnitt c. *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

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

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

c. *Beskrivning av utvalda biverkningar*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Lipodystrofi och metaboliska störningar: antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter, inkluderande minskning av perifert och facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering ("buffalo hump").

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metaboliska störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

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

Avvikande laboratorievärden:

Leverenzymer: förhöjningar av aspartat-aminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iaktogs hos 3% av 1 008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5-8% efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5% efter långtidsbehandling). Förhöjningar av gamma-glutamyltransferas (GGT) till mer än fem gånger över ULN iaktogs hos 4% av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5-2% av patienterna behandlade med kontrollregimer (7% av patienter behandlade med efavirenz och 3% av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1% av patienterna i varje behandlingsgrupp studien beroende på gall- eller leverproblem.

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

Lipider: förhöjda totalkolesterolvärden på 10 - 20% har observerats hos några icke-infekterade frivilliga som erhållit efavirenz. I kliniska prövningar med olika efavirenz-innehållande regimer vid behandling av tidigare obehandlade patienter, ökade totalkolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider under en 48 veckors behandling (21 - 31%, 23 - 24% respektive 23 - 49%). Andelen patienter med ett

totalt kolesterol/HDL-kolesterol förhållande större än 5 var oförändrad. Omfattningen av ändringar i lipidnivåer kan påverkas av faktorer såsom behandlingens längd och andra komponenter i den antiretrovirala regimen.

Cannabinoidtestinteraktion: efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats hos icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz. Falska positiva testresultat har endast observerats med CEDIA DAU Multi-Level THC-analys som används för screening. Detta har ej observerats med andra testade cannabinoidanalysmetoder inkluderande analysmetoder som används för att bekräfta positiva resultat.

d. Pediatrisk population:

biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (i en klinisk studie inkluderande 57 barn som fick efavirenz under en period om 48 veckor rapporterades utslag hos 46%) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 5,3% av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas. Även om centralnervösa symtom är svåra för yngre barn att rapportera verkar de vara mindre vanliga hos barn, och var generellt milda. I en studie med 57 barn upplevde 3,5% av patienterna centralnervösa symtom av måttlig intensitet, framförallt yrsel. Inget barn hade allvarliga symtom eller behövde avbryta behandlingen på grund av centralnervösa biverkningar. Diarré uppstod hos 6 av 19 (32%) barn i åldrarna 3-8 år som fick efavirenz oral lösning i kombination med nelfinavir (20-30 mg givet 3 gånger dagligen) och en eller flera NRTI.

e. Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter: Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikropppositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13% av efavirenzbehandlade patienter och hos 7% av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20% av patienterna i efavirenz-grupperna och 7% av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3% av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2% av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke nukleosidanaloger.
ATC kod: J05AG03

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska effekter:

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm³, eller på proteashämmare- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

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

nelfinavir var 750 mg givet tre gånger dagligen. Standarddoser av NRTI givna var 12:e timme användes i samtliga av dessa studier.

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärdet för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm³ och medelvärdet för HIV-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 3. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven HIV-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade HIV-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Tabell 3: Effektdata för studie 006

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

^a NC= F, avbruten behandling = terapivikt

^b C.I., konfidensintervall

^c S.E.M., medelvärdets standardavvikelse

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

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

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

Tabell 4: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

Studienummer/ Behandlings- Regimer ^b	n	Responsfrekvens (NC = F ^a) HIV-RNA i plasma				Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>baseline</i>	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	celler/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Studie ACTG 364		< 500 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
48 veckor							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020		< 400 kopior/ml		< 50 kopior/ml			
24 veckor							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, avbruten behandling = terapivikt

^bEFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalogue omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir

^cC.I, konfidensintervall för andel av patienter med svar

^dS.E.M., medelvärdets standardavvikelse.

---, ej utfört

Pediatrisk population: ACTG 382 är en pågående icke jämförande studie på 57 NRTI-erfarna pediatrika patienter (3 - 16 år) för att karakterisera farmakokinetik, antiviral aktivitet och säkerhet av efavirenz i kombination med nelfinavir (20 - 30 mg/kg tre gånger dagligen) och en eller flera NRTI. Initialdosen av efavirenz motsvarade en 600 mg-dos (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt). Responsfrekvensen, baserat på NC = F-analysen på andel patienter som hade plasmanivåer HIV-RNA < 400 kopior/ml vid 48 veckor var 60% (95% C.I. 47, 72) och 53% (C.I. 40, 66) baserat på procentandel av patienterna med plasma HIV-RNA < 50 kopior/ml. Medelvärdet av antalet CD4-celler ökade med 63 ± 34,5 celler/mm³ från basnivån. Varaktigheten av terapivaret liknade den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Hos HIV-infekterade patienter var genomsnittlig C_{max}, genomsnittlig C_{min} och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C_{max} 12,9 ± 3,7 µM (29%) [mean ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57%) och AUC 184 ± 73 µM · timme (40%).

Hos oinfekterade vuxna frivilliga, var C_{max} och AUC efter en 240 mg dos av SUSTIVA oral lösning 78% respektive 97%, av de uppmätta värdena för SUSTIVA givet som en 200 mg hård kapsel.

Påverkan av föda: hos oinfekterade vuxna frivilliga ökade AUC och C_{max} efter en engångsdos om 240 mg efavirenz oral lösning med 30% respektive 43% då det gavs med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta.

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

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

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

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

Efavirenz har visat sig inducera P450-enzym, resulterande i induktion av dess egen metabolism. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42% lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos(se nedan).

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

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

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

Pediatrik population: En dos motsvarande 600 mg av efavirenz givet som hårda kapslar (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt) gavs till 49 pediatrika patienter. Farmakokinetiken för efavirenz hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna. Steady-state C_{max} var 14,1 μM , steady-state C_{min} var 5,6 μM och AUC var 216 $\mu\text{M} \cdot \text{timme}$. Hos 17 pediatrika patienter som fick en i studier använd oral lösning motsvarande marknadsförd formulering, justerad på basis av kroppsstorlek så att den motsvarade en vuxen dos på 600 mg kapsel, var steady-state C_{max} 11,8 μM , steady-state C_{min} 5,2 μM och AUC 188 $\mu\text{M} \cdot \text{timme}$. I undergruppen med 6 barn i åldern 3-5 år som var följsamma till sin behandling, var medel-AUC 147 $\mu\text{M} \cdot \text{timme}$, vilket var 23% lägre än förväntat. Därför innehåller doseringsrekommendationen i Tabell 1 en högre dos av efavirenz oral lösning för dessa yngre barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastrogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mediumlånga triglycerider
Bensoesyra (E210)
Jordgubb/mintsmakämne.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet: 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaskor med barnsäker polypropenförsegling innehållande 180 ml oral lösning. Varje kartong innehåller en flaska. En munspruta med adapter att trycka in i flaskhalsen är inkluderad i kartongen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/005 - flaska

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 maj 1999
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz.

Hjälpämne: varje filmdragerad tablett innehåller 249,6 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SUSTIVA är indicerat för antiviral kombinationsbehandling av humant immunbristvirus-1 (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn 3 år och äldre.

SUSTIVA är inte tillräckligt studerat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga hos patienter med CD4-tal < 50 celler/mm³ eller efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande proteashämmare (PI). Även om korsresistens för efavirenz och proteashämmare inte har dokumenterats finns det i nuläget inte tillräckliga effektdata av efterföljande användning av proteashämmarbaserad kombinationsbehandling efter terapivikt med behandlingsregimer innehållande SUSTIVA.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Samtidig antiretroviral terapi: SUSTIVA måste ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att SUSTIVA tas på fastande mage. De förhöjda efavirenzkoncentrationer som setts efter administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan leda till en ökning i biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Vuxna och ungdomar över 40 kg: rekommenderad doser av SUSTIVA i kombination med en nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI) med eller utan en proteashämmare (se avsnitt 4.5) är 600 mg peroralt en gång dagligen.

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

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

Om SUSTIVA ges tillsammans med rifampicin bör en dosökning för SUSTIVA till 800 mg/dygn övervägas (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot någothjälpämne.

Efavirenz får inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) (se avsnitt 5.2).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Efavirenz får inte användas som enda läkemedel för behandling av HIV eller läggas till som enda substans vid sviktande terapi. Såsom för alla andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI), utvecklas resistent virusisolat snabbt om efavirenz ges som monoterapi. Vid val av nytt (nya) antiretroviralt (antiretrovirala) medel som ska användas i kombination med efavirenz bör hänsyn tas till potentialen för viral korsresistens (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med efavirenz och en tablett som innehåller en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat, rekommenderas inte.

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

Patienter ska göras medvetna om att nuvarande antiretroviral behandling, inkluderande efavirenz, inte har visats hindra risken för överföring av HIV till andra vid sexuell kontakt eller vid blodsmitta. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas även fortsättningsvis.

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

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

Erfarenhet av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med annat antiretroviralt läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad (se avsnitt 4.8). Efavirenz rekommenderas inte till patienter som tidigare fått en livshotande kutan hudreaktion (t ex Stevens-Johnsons syndrom) i samband med annat NNRTI. *Psykiska symtom:* psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar och psykosliknande beteende. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådaskontaktas sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta

exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Lipodystrofi och metabola störningar: antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och PI samt lipoatrofi och NRTI. En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubbingar bör behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8).

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

Särskilda patientgrupper:

Leversjukdom: Efavirenz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eftersom det finns otillräckligt med data för att utvärdera om dosjustering är nödvändig. På grund av omfattande cytokrom P450-medierad metabolism av efavirenz och begränsad klinisk erfarenhet av patienter med kronisk leversjukdom måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på dosrelaterade biverkningar, särskilt centralnervösa symptom. Labtester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

Pediatrisk population: Efavirenz har inte utvärderats hos barn under 3 års ålder eller som väger mindre än 13 kg. Efavirenz ska därför inte ges till barn under 3 års ålder.

Utslag rapporterades hos 26 av 57 barn (46%) som behandlats med efavirenz under en 48-veckors period och var allvarliga hos tre patienter. Profylaktisk behandling med lämpliga antihistaminer, innan behandling med efavirenz inleds hos barn, kan övervägas.

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption. Individer med dessa tillstånd kan ta efavirenz oral lösning, som inte innehåller laktos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Efavirenz inducerar CYP3A4 och hämmar vissa CYP450- isoenzymer, inkluderande CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Andra substanser som metaboliseras via CYP3A4 kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Exponeringen för efavirenz kan också förändras när det ges tillsammans med läkemedel eller föda (till exempel grapefrukt-juice) som påverkar CYP3A4-aktiviteten.

Kontraindicerad samtidig behandling

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

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

Andra interaktioner

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

Tabell 1: Interaktioner mellan efavirenz och andra läkemedel

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ANTI-INFJEKTIVA MEDEL		
Antiretrovirala medel		
Proteashämmare		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg en gång dagligen/100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om atazanavir behöver ges tillsammans med ett NNRTI bör en

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
atazanavir/ritonavir/ efavirenz (400 mg en gång dagligen/200 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen, alla administrerade tillsammans med föda)	atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4 induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse	dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir, till 400 mg resp. 200 mg tillsammans med efavirenz, patienten bör följas noga.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg två gånger dagligen* /100 mg två gånger dagligen /600 mg en gång dagligen) *lägre än rekommenderad dos	darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% (CYP3A4-induktion) efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% (CYP3A4-hämning)	Den kliniska signifikansen av dessa förändringar har inte fastställts. Liknande förändringar förväntas vid den godkända dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gångar dagligen. Denna kombination bör användas med försiktighet. Se raden om ritonavir nedan.
fosamprenavir/ritonavir/ efavirenz (700 mg två gånger dagligen/ 100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen) fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz fosamprenavir/saquinavir/ efavirenz	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion. Interaktion är inte studerad. Interaktion är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Se även raden om ritonavir nedan. Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel. Rekommenderas inte eftersom exponeringen för de båda proteashämmarna förväntas minska signifikant.
indinavir/efavirenz (800 mg var 8:e timme/200 mg en gång dagligen)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% En liknande minskning i indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg gavs var 8:e timme tillsammans med efavirenz 600 mg dagligen, (CYP3A4induktion). efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Även om den kliniska signifikansen av sänkt indinavirkoncentration inte har fastställts, bör omfattningen av den observerade farmakokinetiska interaktionen tas i beaktande när en behandlingsregim som innehåller både efavirenz och indinavir väljs. Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz vid samtidig behandling med indinavir eller

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

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ritonavir/efavirenz (500 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) ^b Kvälls-C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) ^b (hämmning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen var kombinationen inte väl tolererad (till exempel yrsel, illamående, parestesi och förhöjda leverenzymmer). Tillräckliga uppgifter om tolerabilitet för efavirenz med lågdosritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen) finns inte tillgängliga.	När efavirenz används tillsammans med lågdosritonavir, bör risken för ökad incidens av efavirenzrelaterade incidenter beaktas, beroende på möjlig farmakodynamisk interaktion.
saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas. Se även raden om ritonavir ovan. Användning av efavirenz i kombination med saquinavir som ensam proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonister		
maravirok/efavirenz (100 mg två gånger dagligen/ 600 mg en gång dagligen)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer har inte mätts, ingen effekt förväntas.	Hänvisning till produktresumén för läkemedel som innehåller maravirok.
Integrashämmare		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering är nödvändig för raltegravir

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och andra NRTI utöver lamivudin, zidovudin och tenofoviridisoproxilfumarat. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
NNRTI/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Eftersom användning av två NNRTI inte har visat någon fördel ur effekt- och säkerhetssynpunkt, rekommenderas inte samtidig behandling med efavirenz tillsammans med en annan NNRTI.
Antimikrobiella medel		
azitromycin/efavirenz (600 mg engångsdos/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
klaritromycin/efavirenz (500 mg var 12:e timme/400 mg en gång dagligen)	klaritromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) klaritromycin-14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Utslag utvecklades hos 46% av icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Ingen dosjustering för efavirenz är nödvändig.
Andra makrolidantibiotika (t ex erytromycin)/efavirenz	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
Antimykobakteriella medel		
rifabutin/efavirenz (300 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen rifabutin bör ökas med 50% vid samtidig användning tillsammans med efavirenz. Överväg att dubblera dosen rifabutin i behandlingsregimer där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan tillsammans med efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
rifampicin/efavirenz (600 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (CYP3A4- och CYP2B6-induktion)	Vid samtidig behandling med rifampicin, kan en ökning av efavirenzdosen till 800 mg dagligen ge en exponering likvärdig en daglig dos på 600 mg jämfört med användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerabilitet och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för rifampicin.
Antimykotiska medel		
itrazonazol/efavirenz (200 mg var 12:e timme/600 mg en gång dagligen)	itrazonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (sänkta itrazonazol-koncentrationer: CYP3A4-induktion) hydroxiitrazonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk förändring.	Eftersom inget råd om dos för itrazonazol kan ges bör alternativ antimykotisk behandling övervägas.
posakonazol/efavirenz --/400 mg en gång dagligen.	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G induktion)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten är större än riskerna.
vorikonazol/efavirenz (200 mg två gånger dagligen/400 mg en gång dagligen) vorikonazole/efavirenz (400 mg två gånger dagligen/300 mg en gång dagligen)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 - ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 - ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 - ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *jämfört med enbart 200 mg två gånger dagligen ** jämfört med enbart 600 mg en gång dagligen (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)	När efavirenz ges tillsammans med vorikonazol måste underhållsdosen för vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och dosen efavirenz måste minskas med 50%, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandling med vorikonazol avslutas bör man återgå till den ursprungliga dosen för efavirenz.
flukonazol/efavirenz (200 mg en gång dagligen/400 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigrupsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
ketokonazol och andra imidazolinnehållande antimykotiska medel	Interaktion är inte studerad.	Data för en dosrekommendation saknas.
SYRAREducerande medel		
aluminiumhydroxid-magnesiumhydroxid-simetikon-antacida/efavirenz (30 ml engångsdos/400 mg engångsdos) famotidin/efavirenz (40 mg engångsdos/400 mg engångsdos)	Varken aluminium/magnesiumhydroxid-antacida eller famotidin ändrade absorptionen av efavirenz.	Samtidig behandling med efavirenz tillsammans med läkemedel som ändrar gastriskt pH förväntas inte påverka absorptionen av efavirenz.
ÅNGESTDämpande medel		
lorazepam/efavirenz (2 engångsdos/600 mg en gång dagligen)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 - ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 - ↑ 32) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIkoagulantia		
warfarin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Warfarins plasmakoncentration och effekter kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering kan behövas för warfarin.
ANTIkonvulsiva medel		
karbamazepin/efavirenz (400 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 - ↓ 53) (sänkta karbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; sänkta efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- och CYP2B6-induktion) AUC vid steady-state, C _{max} och C _{min} för den aktiva karbamazepinepoxidmetaboliten förblev oförändrad. Det finns ingen data avseende samtidig användning med högre doser av något av de båda läkemedlen.	Ingen dosrekommendation kan ges. Alternativ antikonvulsiv behandling bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym	Interaktion är inte studerad. Det finns en potential för minskning eller ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin, fenobarbital samt andra antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym när de ges samtidigt med efavirenz.	När efavirenz ges tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP450-isoenzym bör plasmakoncentrationer av de antikonvulsiva läkemedlen följas regelbundet.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
valproinsyra/efavirenz (250 mg två gånger dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant effekt på efavirenz farmakokinetik. Begränsade data antyder att det inte föreligger någon kliniskt signifikant effekt på valproinsyras farmakokinetik.	Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz. Patienterna bör följas med avseende på krampanfall.
vigabatin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatin och gabapentin utelslutande elimineras i oförändrad form i urinen varför det är osannolikt att de skulle konkurrera om samma metaboliska enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
sertralín/efavirenz (50 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Dosökningar av sertralín bör anpassas efter kliniskt svar. Ingen dosjustering av efavirenz är nödvändig.
paroxetin/efavirenz (20 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
fluoxetin/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör samma avsaknad av interaktion föreligga.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
ANTIISTAMINER		
cetirizin/efavirenz (10 mg engångsdos/600 mg en gång dagligen)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 - ↓ 30) Dessa förändringar anses inte vara kliniskt signifikanta. efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
KARDIOVASKULÄRA MEDEL		
Kalciumantagonister		
diltiazem/efavirenz (240 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 - ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av efavirenz farmakokinetiska parametrar anses inte vara kliniskt signifikant.	Dosjustering av diltiazem bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion är inte studerad. När efavirenz ges samtidigt med en kalciumantagonist som utgör substrat för CYP3A4-enzym finns risk för sänkt plasmakoncentration av kalciumantagonisten.	Dosjustering av kalciumantagonister bör anpassas efter kliniskt svar (se produktresumé för respektive kalciumantagonist).
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG CoA-reduktashämmare		
atorvastatin/efavirenz (10 mg en gång dagligen /600 mg en gång dagligen)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 - ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 - ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 - ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 - ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 - ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 - ↓ 51) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 - ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för atorvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
pravastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 - ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 - ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för pravastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
simvastatin/efavirenz (40 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 - ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 - ↓ 79) simvastatinsyra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 - ↓ 58) Total mängd aktiva HMG CoA- reduktashämmare: AUC: ↓ 60% (↓ 52 - ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 - ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC- eller C _{max} -värden	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändigt (se produktresumé för simvastatin). Ingen dosjustering är nödvändig för efavirenz.
rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras huvudsakligen via feces, interaktion med efavirenz förväntas därför inte.	Ingen dosjustering är nödvändig för något av dessa läkemedel.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Orala: etinylestradiol+norgestimol/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 till ↓ 25) norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 till ↓ 85) levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C_{max}, C_{min} med konfidensintervall om det finns^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
Injektion: depo- medroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg im enkeldos DMPA)	I en tremånaders interaktionsstudie sågs inga väsentliga skillnader mellan patienter som fick efavirenz- innehållande antiretroviral behandling och personer som inte fick någon antiretroviral behandling vad gäller farmakokinetiska parametrar för MPA. I en annan studie sågs liknande resultat, plasmanivåerna av MPA varierade dock mer i denna studie jämfört med den första. I båda studierna var plasmanivåerna för progesteron fortsatt låga hos patienter som behandlades med efavirenz och DMPA, vilket kan förväntas vid förhindrad ägglossning.	Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad, ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas utöver hormonellaantikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter marknadsföring har det förekommit enstaka rapporter om otillräcklig antikonceptionell effekt med etonogestrel hos efavirenzexponerade patienter.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas utöver hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL		
Immunosuppressiva medel som metaboliserar via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion är inte studerad. Minskad exponering med immunosuppressiva kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunosuppressiva medel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering med det immunosuppressiva medlet kan behövas. Koncentrationer av det immunosuppressiva medlet bör följas noga i minst två veckor (tills koncentrationen stabiliserats), detta rekommenderas när behandling med efavirenz påbörjas eller sätts ut.
OPIOIDER		
metadon/efavirenz (stabil underhållsdos, 35-100 mg en gång dagligen/600 mg en gång dagligen)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 - ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 - ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med HIV-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig användning av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen ökades i genomsnitt 22% för att lindra abstinenssymtomen.	Patienter bör kontrolleras avseende tecken på abstinenssymtom och deras metadondos ökas om det krävs för att lindra abstinenssymtom.

Läkemedel, i terpigruppsordning (dos)	Effekt på läkemedelsnivåer Procentuell ändring av medelvärde av AUC, C _{max} , C _{min} med konfidensintervall om det finns ^a (mekanism)	Rekommendation vid samtidig behandling med efavirenz
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Trots minskningen i buprenorfin-exponering, uppvisade ingen patient utsättningssymtom. Dosjustering för buprenorfin eller efavirenz är antagligen inte nödvändig då preparaten ges samtidigt.

^a 90% konfidensintervall om inget annat anges.

^b 95% konfidensintervall.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Efavirenz bör inte användas under graviditet, såvida det inte finns några andra lämpliga behandlingsmöjligheter.

Kvinnor i fertil ålder: Kvinnor som tar efavirenz ska undvika att bli gravida. Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel). Då efavirenz har lång halveringstid rekommenderas lämpliga antikonceptiva åtgärder under 12 veckor efter avslutad behandling med efavirenz. Kvinnor i fertil ålder ska genomgå graviditetstest innan efavirenz sätts in.

Graviditet: Det finns endast begränsade data från användning av efavirenz hos gravida kvinnor. Efter godkännandet av läkemedlet finns erfarenhet från utfallet av fler än 400 graviditeter i ett antiretroviralt graviditetsregister. Prospektiva rapporter med efavirenzexponering som del av en antiretroviral kombinationsbehandling under första trimestern, visar inte något specifikt missbildningsmönster. Ett mindre antal fall av neuralrörsdefekter, även meningomyelocele, har rapporterats till registret. De flesta neuralrörsdefekterna var enstaka retrospektiva fallrapporter, kausalsamband kan inte uteslutas men har heller inte kunnat fastställas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet inkluderande uttalade teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Amning: Studier på råttor har visat att efavirenz utsöndras i mjölk i koncentrationer mycket högre än i moderdjurets plasma. Det är inte känt om efavirenz utsöndras i modersmjölk. Eftersom djurstudier tyder på att substansen kan passera över i bröstmjölk, så rekommenderas att mödrar som tar efavirenz inte ammar sina barn. Det rekommenderas att HIV-infekterade kvinnor inte ska amma sina spädbarn under några omständigheter för att undvika överföring av HIV.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanställning av säkerhetsprofilen

Efavirenz har studerats hos över 9 000 patienter. I en subgrupp på 1 008 vuxna patienter som erhöll 600 mg efavirenz dagligen i kombination med proteashämmare och/eller NRTI i kontrollerade kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna av minst måttlig svårhetsgrad rapporterat hos minst 5% av patienterna hudutslag (11,6%), yrsel (8,5%), illamående (8,0%), huvudvärk (5,7%) och trötthet (5,5%). De mest påtagliga biverkningarna associerade med efavirenz är utslag och centralnervösa symtom. Centralnervösa symtom börjar vanligtvis strax efter behandlingsstart och försvinner vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, psykiatriska biverkningar inklusive svår depression, död genom självmord och psykosliknande beteende och kramper har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Administrering av SUSTIVA tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz, vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4).

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

b. Tabell över biverkningar

Biverkningar av måttlig eller större allvarlighetsgrad, med minsta möjliga samband med behandlingen (baserat på undersökarnas tillskrivelse), som rapporterats i kliniska prövningar med efavirenz vid den rekommenderade dosen i kombinationsterapi (n = 1 008) är listade nedan. Biverkningar i samband med antiretroviral behandlingsregim med efavirenz som observerats efter godkännandet av läkemedlet, finns också listade med kursiv stil.

Frekvensen definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet	
mindre vanliga	hypersensitivitet
Psykiska störningar	
vanliga	abnormala drömmar, ångest, depression, insomni*
mindre vanliga	affektlabilitet, aggression, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, hallucination, mani, paranoia, <i>psykos[‡]</i> , <i>suicidförsök</i> , <i>suicidtankar</i>
sällsynta	<i>vanföreställning^{‡‡}</i> , <i>neuro^{‡‡}</i> , <i>fullbordat självmord^{‡‡*}</i>
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	<i>cerebellära koordinations- och balansrubbnings[‡]</i> , <i>störd uppmärksamhet (3,6%)</i> , yrsel (8,5%), huvudvärk (5,7%), somnolens (2,0%)*
mindre vanliga	agitation, amnesi, ataxi, onormal koordination, konvulsioner, onormalt tänkande, <i>tremor[‡]</i>

Ögon	
mindre vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	<i>tinnitus[‡], vertigo</i>
Blodkärl	
mindre vanliga	<i>blodvallning[‡]</i>
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
mindre vanliga	pankreatit
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	akut hepatit
sällsynta	<i>leversvikt^{††*}</i>
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	utslag (11,6%)*
vanliga	klåda
mindre vanliga	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom*
sällsynta	<i>fotoallergisk dermatit[‡]</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
vanliga	trötthet

*Se avsnitt c. *Beskrivning av utvalda biverkningar* för ytterligare information.

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

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

c. *Beskrivning av utvalda biverkningar*

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

Utslagen är vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträder inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvinner utslagen inom

en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan åter sättas in hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz återinsätts.

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Lipodystrofi och metaboliska störningar: antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-patienter, inkluderande minskning av perifert och

facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering (“buffalo hump”).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metaboliska störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

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

Avvikande laboratorievärden:

Leverenzym: förhöjningar av aspartat-aminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) iaktogs hos 3% av 1 008 patienter behandlade med 600 mg efavirenz (5-8% efter långtidsbehandling i studie 006). Liknande förhöjningar sågs hos patienter behandlade med kontrollregimer (5% efter långtidsbehandling). Förhöjningar av gamma-glutamyltransferas (GGT) till mer än fem gånger över ULN iaktogs hos 4% av alla patienter behandlade med 600 mg efavirenz och 1,5-2% av patienterna behandlade med kontrollregimer (7% av patienter behandlade med efavirenz och 3% av patienter behandlade med kontrollregim efter långtidsbehandling). Isolerad förekomst av förhöjd GGT hos patienter som behandlats med efavirenz kan vara en följd av enzyminduktion. I långtidsstudien (006) avbröt 1% av patienterna i varje behandlingsgrupp studien beroende på gall- eller leverproblem.

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

Lipider: förhöjda totalkolesterolvärden på 10 - 20% har observerats hos några icke-infekterade frivilliga som erhållit efavirenz. I kliniska prövningar med olika efavirenz-innehållande regimer vid behandling av tidigare obehandlade patienter, ökade totalkolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider under en 48 veckors behandling (21 - 31%, 23 - 24% respektive 23 - 49%). Andelen patienter med ett totalkolesterol/HDL-kolesterol förhållande större än 5 var oförändrad. Omfattningen av ändringar i lipidnivåer kan påverkas av faktorer såsom behandlingens längd och andra komponenter i den antiretrovirala regimen.

Cannabinoidtestinteraktion: efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats hos icke-infekterade frivilliga som erhöll efavirenz. Falska positiva testresultat har endast observerats med CEDIA DAU Multi-Level THC-analys som används för screening. Detta har ej observerats med andra testade cannabinoidanalysmetoder inkluderande analysmetoder som används för att bekräfta positiva resultat.

d. Pediatrisk population:

biverkningar hos barn var i allmänhet jämförbara med de som observerades hos vuxna patienter. Utslag rapporterades oftare hos barn (i en klinisk studie inkluderande 57 barn som fick efavirenz under en period om 48 veckor rapporterades utslag hos 46%) och var oftare av svårare grad hos barn än hos vuxna (allvarliga utslag rapporterades hos 5,3% av barnen). Profylax med lämplig antihistamin före inledande av behandling med efavirenz hos barn kan övervägas. Även om centralnervösa symtom är svåra för yngre barn att rapportera verkar de vara mindre vanliga hos barn, och var generellt milda. I en studie med 57 barn upplevde 3,5% av patienterna centralnervösa symtom av måttlig intensitet, framförallt yrsel. Inget barn hade allvarliga symtom eller behövde avbryta behandlingen på grund av centralnervösa biverkningar.

e. Andra särskilda patientgrupper

Leverenzym hos hepatit B eller C dubbelinfekterade patienter: Långtidsdata från studie 006 visar att 137 patienter behandlade med regimer innehållande efavirenz (behandlingstid i median 68 veckor) och 84 patienter behandlade med kontrollregim (behandlingstid i median 56 veckor), var seropositiva vid screening för hepatit B (ytantigenpositiva) och/eller hepatit C (hepatit C-antikropppositiva). Bland de dubbelinfekterade patienterna i studie 006 utvecklades förhöjningar av ASAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 13% av efavirenzbehandlade patienter och hos 7% av patienterna i kontrollgruppen, samt förhöjningar av ALAT till mer än fem gånger över den övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 20% av patienterna i efavirenz-grupperna och 7% av patienterna i kontrollgruppen. Bland de dubbelinfekterade patienterna avbröt 3% av patienterna med efavirenzbehandling, samt 2% av patienterna i kontrollgruppen, studien på grund av störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke nukleosidanaloger.
ATC kod: J05AG03

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska effekter:

Efavirenz har inte studerats i kontrollerade studier på patienter med avancerad HIV-sjukdom, det vill säga med antal CD4-celler < 50 celler/mm³, eller på proteashämmar- eller NNRTI-erfarna patienter. Klinisk erfarenhet av kontrollerade studier på kombinationer inkluderande didanosin eller zalcitabin är begränsade.

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

Studie 006, en randomiserad, öppen prövning jämförde efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1 266 patienter vars kriterier vid studieinträdet var behandlingsnaivitet gällande efavirenz, lamivudin, NNRTI och PI. Medelvärde för cellnivå vid terapistart var 341 celler/mm³ och medelvärdet för HIV-RNA nivåer vid terapistart var 60 250 kopior/ml. Effektdata för studie 006 i en subgrupp bestående av 614 patienter vilka inkluderats i minst 48 veckor visas i tabell 3. I analysen av responsfrekvensen (avbruten behandling är lika med terapivikt [NC = F]) betraktades patienter som av något skäl utgick ur studien eller som hade en utebliven HIV-RNA-mätning som antingen föregicks eller efterföljdes av en mätning över detekterbar nivå, som om de hade HIV-RNA-nivåer över 50 eller över 400 kopior/ml vid det uteblivna mättillfället.

Tabell 3: Effektdata för studie 006

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

^a NC= F, avbruten behandling = terapivikt

^b C.I., konfidensintervall

^c S.E.M., medelvärdeets standardavvikelse

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

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

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

Tabell 4: Effektdata för studierna ACTG 364 och 020

Studienummer/ Behandlings- Regimer ^b	n	%	Responsfrekvens (NC = F ^a) HIV-RNA i plasma		%	(95% C.I.)	Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler vid <i>baseline</i> celler/mm ³ (S.E.M.) ^d	
			< 500 kopior/ml	< 50 kopior/ml			celler/mm ³	(S.E.M.) ^d
Studie ACTG 364 48 veckor			< 500 kopior/ml	< 50 kopior/ml				
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)	
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)	
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)	
Studie 020 24 veckor			< 400 kopior/ml	< 50 kopior/ml				
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)	
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)	

^a NC = F, avbruten behandling = terapivikt

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidanalog omvänt transkriptas-hämmare; NFV, nelfinavir

^c C.I, konfidensintervall för andel patienter med svar

^d S.E.M., medelvärdeets standardavvikelse.

---, ej utfört

Pediatrik population: ACTG 382 är en pågående icke jämförande studie på 57 NRTI-erfarna pediatrika patienter (3 - 16 år) för att karakterisera farmakokinetik, antiviral aktivitet och säkerhet av efavirenz i kombination med nelfinavir (20 - 30 mg/kg tre gånger dagligen) och en eller flera NRTI. Initialdosen av efavirenz motsvarade en 600 mg-dos (dosen justerad utifrån beräknad kroppstorlek baserad på vikt). Responsfrekvensen, baserat på NC = F-analyser på andel patienter som hade plasmanivåer HIV-RNA < 400 kopior/ml vid 48 veckor var 60% (95% C.I. 47, 72) och 53% (C.I. 40, 66) baserat på procentandel av patienterna med plasma HIV-RNA < 50 kopior/ml. Medelvärde av antalet CD4-celler ökade med $63 \pm 34,5$ celler/mm³ från basnivån. Varaktigheten av terapivaret liknade den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Hos HIV-infekterade patienter var genomsnittlig C_{max} , genomsnittlig C_{min} och genomsnittlig AUC linjära med dagliga doser på 200 mg, 400 mg och 600 mg vid steady-state. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga steady-state C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [mean ± S.D. (% C.V.)], steady-state C_{min} $5,6 \pm 3,2$ µM (57%) och AUC 184 ± 73 µM · timme (40%).

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

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

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

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

Efavirenz har visat sig inducera P450-enzym, resulterande i induktion av dess egen metabolism. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulering än den förväntade (22 - 42% lägre) och en kortare terminal halveringstid jämfört med engångsdos (se nedan).

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

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

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

Pediatrik population:

Hos 49 pediatrika patienter som erhållit motsvarande en dos om 600 mg av efavirenz (dosen justerad utifrån beräknad kroppsstorlek baserad på vikt), var steady-state C_{\max} 14,1 μM , steady-state C_{\min} 5,6 μM och AUC 216 $\mu\text{M} \cdot \text{timme}$. Farmakokinetiken för efavirenz hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz var inte mutagent eller klastrogent i konventionella genotoxicitetsstudier.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Mikrokristallin cellulosa
Natriumlaurilsulfat
Hydroxipropylcellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Gul järnoxid (E172)
Karnaubavax

Bläcktryck

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 maj 1999
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Bristol-Myers Squibb
Champ "Lachaud"
La Goualle
19250 Meymac
Frankrike

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

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

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

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

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

System för biverkningsövervakning

Innehavaren av marknadsföringstillatelsen må sørge for å ha et system som fungerer for legemiddelovervakning før og mens produktet er på markedet, slik det er beskrevet i versjon 3.5 i modul 1.8.1. av søknaden om marknadsføringsstillatelse.

PSUR: Innehavaren av godkännandet för försäljning kommer att fortsätta att lämna in årliga säkerhetsrapporter.

Riskhanteringsplan

Innehavaren för godkännandet för försäljning förpliktigar sig att utföra de studier och ytterligare säkerhetsövervakningsaktiviteter som specificerats i säkerhetsövervakningsplanen, såsom överenskommit i version 1.1 av riskhanteringsplanen (RMP) under modul 1.8.2 i ansökan om marknadsföringstillstånd samt i efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen i överenskommelse med CHMP.

I enlighet med CHMPs riktlinjer om riskhanteringssystem för humanläkemedel, ska den uppdaterade riskhanteringsplanen skickas in samtidigt med nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR). Därutöver ska en uppdaterad riskhanteringsplan skickas in

- När det kommer ny information som kan påverka gällande säkerhetsspecifikation, säkerhetsövervakningsplan eller aktiviteter avseende riskminimisering
- Inom 60 dagar efter en betydelsefull (säkerhetsövervakning eller riskminimisering) milstolpe inträffat
- Vid begäran från EMEA.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda
efavirenz

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

Varje hård kapsel innehåller: efavirenz 50 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kapseln innehåller: laktosmonohydrat, Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 50 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda
efavirenz

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

Varje hård kapsel innehåller: efavirenz 100 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kapseln innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 100 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN,**

**TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT
TEXT PÅ YTTERKARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
efavirenz

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

Varje hård kapsel innehåller: efavirenz 200 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kapseln innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 200 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

TEXT PÅ BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda
efavirenz

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN
TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

SUSTIVA 30 mg/ml oral lösning
efavirenz

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

Varje ml innehåller: efavirenz 30 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
SUBSTANS(ER)OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

Använd den orala lösningen inom en månad efter att flaskan öppnats första gången.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 30 mg/ml

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN
TEXT PÅ YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT
TEXT PÅ YTTERKARTONG FÖR BLISTERFÖRPACKNING**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter
efavirenz

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

Varje filmdragerad tablett innehåller: efavirenz 600 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletten innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Burk:

30 filmdragerade tabletter

Blister:

30 x 1 filmdragerade tabletter

90 (3 x30 x 1) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Burk:

EU/1/99/110/008

Blistor:

EU/1/99/110/009: 30 x 1 filmdragerade tabletter

EU/1/99/110/010: 90 (3 x 30 x 1) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 600 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MELLANLIGGANDE YTTRE FÖRPACKNING

**MELLANLIGGANDE KARTONGTEXT FÖR BLISTERFÖRPACKNING (UTAN BLÅ ASK)
30 X 1 TABLETTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerad tablett
efavirenz

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

Varje filmdragerad tablett innehåller: efavirenz 600 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletten innehåller: laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Blister:

30 x 1 filmdragerade tabletter

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedel före användning

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

Förvara utom räck- och synhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/110/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

SUSTIVA 600 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

TEXT PÅ BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SUSTIVA 600 mg filmdragerad tablett
efavirenz

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

SUSTIVA 50 mg kapslar, hårda efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för?
2. Innan du använder SUSTIVA
3. Hur du använder SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SUSTIVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

SUSTIVA tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (HIV)**-infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet.

Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en HIV-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, minskar virusmängden i blodet.

2. INNAN DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd inte SUSTIVA

- **om du är allergisk** (överkänslig) mot efavirenz eller mot något av övriga innehållsämnen i SUSTIVA som anges i slutet av denna bipacksedel. Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.
- **om du har en svår leversjukdom.**
- **om du samtidigt använder något av följande läkemedel:**
 - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
 - **bepridil** (för behandling av hjärtsjukdom)
 - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
 - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
 - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
 - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
 - **johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett naturläkemedel mot depression och oro)

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

Var särskilt försiktig med SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot HIV-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.
- **Du kan fortfarande smitta med HIV** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot HIV-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med HIV.
- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.
- **Tala om för din läkare:**
 - **om du tidigare haft en psykisk sjukdom**, som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).
 - **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.
 - **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen. eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Använd inte SUSTIVA*).
- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**
 - **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsigheit, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.
 - **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.
 - **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion.
 - **ändringar i kroppsfett.** Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Tala om för din läkare om du upptäcker någon förändring av ditt kroppsfett.
 - **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider,

alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Användning hos barn

SUSTIVA 50 mg hårda kapslar kan tas av barn och ungdomar över 3 års ålder som väger minst 13 kg och som kan svälja kapslarna. För barn som inte kan svälja den hårda kapseln och som inte kan tolerera den orala lösningen kan det övervägas att öppna kapseln och ta innehållet med en liten mängd föda (se Hur du använder SUSTIVA).

Användning av andra läkemedel

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

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

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

- **Andra läkemedel mot HIV-infektion:**
 - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, sanquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren
 - maravirok
 - ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tefonovir, som kallas ATRIPLA. SUSTIVA bör inte tas tillsammans med ATRIPLA eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
 - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
 - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
 - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.
- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.
- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.

- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.
- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.
- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation), när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvårshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.
- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t.ex Depo-Provera) eller p-stav (t.ex Implanon) :** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet och amning). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.
- **Warfarin** (ett läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin.

Intag av SUSTIVA med mat och dryck

Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna.

Graviditet och amning

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

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

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

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

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner

SUSTIVA kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationförmåga och dåsighet. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

Viktig information om någotinnehållsämne i SUSTIVA

Detta läkemedel innehåller 342 mg laktos i varje daglig dos om 600 mg.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Individer med dessa tillstånd kan ta SUSTIVA oral lösning, som inte innehåller laktos.

3. HUR DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd alltid SUSTIVA enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- SUSTIVA tas via munnen. SUSTIVA rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsighet). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas (se Användning av andra läkemedel).

Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av HIV. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot HIV.

•

Användning hos barn

- Dosen för barn som väger 40 kg eller mer är 600 mg en gång dagligen.
- Dosen för barn som väger mindre än 40 kg beräknas efter kroppsvikt och tas en gång dagligen enligt nedanstående tabell:

Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dos (mg)
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400

SUSTIVA oral lösning är att föredra för barn som inte kan klara av att svälja kapslarna. Om ett barn emellertid inte tolererar den orala lösningen, kan läkaren rekommendera att öppna den hårda kapseln och blanda innehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) föda (t.ex. äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning). I en smakstudie fick efavirenz blandat med vindruvssylt det högsta omdömet. Kapslarna måste öppnas försiktigt så att innehållet inte spills eller försvinner ut i luften. Håll kapseln vertikalt med locket uppåt och dra locket från kapselns kropp. Använd en liten behållare för att blanda. Ge blandningen till barnet så snart som möjligt, men inte senare än 30 minuter efter att den blandats. Se till att barnet äter hela blandningen av mat och kapselinnehåll. Tillsätt ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) föda till den tomma blandningsbehållaren, rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i behållaren och se till att barnet äter hela blandningen igen. Barnet ska inte ges någon ytterligare mat på 2 timmar. Läkaren kan också rekommendera denna metod att ta SUSTIVA för vuxna som inte klarar av att svälja kapslar och som inte tolererar den orala lösningen.

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA

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

Om du har glömt att ta SUSTIVA

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

Om du slutar att ta SUSTIVA

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

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

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

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

Biverkningsfrekvenserna som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 användare av 10
Vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 100
Mindre vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 1 000
Sällsynta:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 10 000

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

Mycket vanliga biverkningar

- hudutslag

Vanliga biverkningar

- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet, koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärtor, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- känsla av oro och nedstämdhet

Mindre vanliga biverkningar

- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män

- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknade av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- vissslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Sällsynta biverkningar

- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom

Antiretroviral kombinationsbehandling kan förändra din kroppsform genom att ändra fettfördelningen. Du kan bli av med fett från ben, armar och ansikte, och få ökad fettmängd på buken (magen) och andra inre organ, få större bröst eller fettansamling i nacken (buffelpuckel). Orsaken och långtidseffekterna av dessa tillstånd är ännu inte kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka ökad mängd mjölksyra och socker i blodet, ökad fettmängd i blodet (hyperlipidemi) samt insulinresistens. Din läkare undersöker dig med avseende på sådana förändringar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SUSTIVA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SUSTIVA 50 mg hårda kapslar levereras i burkar med 30 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Storbritannien

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb

Champ "Lachaud", La Goualle

F- 19250 Meymac

Frankrike

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3740

info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.

Tel.: +361 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.

Tel.: +420 233 010 111

msd_cr@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: +357 22866700

malta_info@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme

Tlf: +45 43 28 77 66

dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800-9999000

medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: +49 89 121 42-0

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6139 750

msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme GesmbH.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr.

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: +357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Lietuva

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida:
<http://www.ema.europa.eu>

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 57 00
informacao_doente@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

SUSTIVA 100 mg kapslar, hårda efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för?
2. Innan du använder SUSTIVA
3. Hur du använder SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SUSTIVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

SUSTIVA tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (HIV)**-infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet.

Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en HIV-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, minskar virusmängden i blodet.

2. INNAN DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd inte SUSTIVA

- **om du är allergisk** (överkänslig) mot efavirenz eller mot något av övriga innehållsämnen i SUSTIVA som anges i slutet av denna bipacksedel. Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.
- **om du har en svår leversjukdom.**
- **om du samtidigt använder något av följande läkemedel:**
 - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
 - **bepridil** (för behandling av hjärtsjukdom)
 - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
 - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
 - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
 - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
 - **johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett naturläkemedel mot depression och oro)

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

Var särskilt försiktig med SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot HIV-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.
- **Du kan fortfarande smitta med HIV** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot HIV-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med HIV.
- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.
- **Tala om för din läkare:**
 - **om du tidigare haft en psykisk sjukdom**, som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).
 - **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.
 - **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen. eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Använd inte SUSTIVA*).
- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**
 - **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.
 - **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.
 - **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion.
 - **ändringar i kroppsfett.** Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Tala om för din läkare om du upptäcker någon förändring av ditt kroppsfett.
 - **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider,

alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Användning hos barn

SUSTIVA 100 mg hårda kapslar kan tas av barn och ungdomar över 3 års ålder som väger minst 13 kg och som kan svälja kapslarna. För barn som inte kan svälja den hårda kapseln och som inte kan tolerera den orala lösningen kan det övervägas att öppna kapseln och ta innehållet med en liten mängd föda (se Hur du använder SUSTIVA).

Användning av andra läkemedel

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

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

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

- **Andra läkemedel mot HIV-infektion:**
 - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, sanquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren
 - maravirok
 - ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tefonovir, som kallas ATRIPLA. SUSTIVA bör inte tas tillsammans med ATRIPLA eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
 - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
 - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
 - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.
- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.
- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.

- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.
- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.
- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvårshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.
- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t.ex Depo-Provera) eller p-stav (t.ex Implanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet och amning). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.
- **Warfarin** (ett läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin.

Intag av SUSTIVA med mat och dryck

Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna.

Graviditet och amning

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

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

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

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

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner

SUSTIVA kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationförmåga och dåsighet. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i SUSTIVA

Detta läkemedel innehåller 342 mg laktos i varje daglig dos om 600 mg.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Individer med dessa tillstånd kan ta SUSTIVA oral lösning, som inte innehåller laktos.

3. HUR DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd alltid SUSTIVA enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- SUSTIVA tas via munnen. SUSTIVA rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsighet). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas (se Användning av andra läkemedel).

Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av HIV. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot HIV.

Användning hos barn

- Dosen för barn som väger 40 kg eller mer är 600 mg en gång dagligen.
- Dosen för barn som väger mindre än 40 kg beräknas efter kroppsvikt och tas en gång dagligen enligt nedanstående tabell:

Kroppsvikt kg	SUSTIVA Dos (mg)
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400

SUSTIVA oral lösning är att föredra för barn som inte kan klara av att svälja kapslarna. Om ett barn emellertid inte tolererar den orala lösningen, kan läkaren rekommendera att öppna den hårda kapseln och blanda innehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) föda (t.ex. äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning). I en smakstudie fick efavirenz blandat med vindruvssylt det högsta omdömet. Kapslarna måste öppnas försiktigt så att innehållet inte spills eller försvinner ut i luften. Håll kapseln vertikalt med locket uppåt och dra locket från kapselns kropp. Använd en liten behållare för att blanda. Ge blandningen till barnet så snart som möjligt, men inte senare än 30 minuter efter att den blandats. Se till att barnet äter hela blandningen av mat och kapselinnehåll. Tillsätt ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) föda till den tomma blandningsbehållaren, rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i behållaren och se till att barnet äter hela blandningen igen. Barnet ska inte ges någon ytterligare mat på 2 timmar. Läkaren kan också rekommendera denna metod att ta SUSTIVA för vuxna som inte klarar av att svälja kapslar och som inte tolererar den orala lösningen.

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA

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

Om du har glömt att ta SUSTIVA

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

Om du slutar att ta SUSTIVA

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

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

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

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

Biverkningsfrekvenserna som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 användare av 10
Vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 100
Mindre vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 1 000
Sällsynta:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 10 000

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

Mycket vanliga biverkningar

- hudutslag

Vanliga biverkningar

- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet
- koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärtor, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- känsla av oro och nedstämdhet

Mindre vanliga biverkningar

- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män

- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknade av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- vissslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Sällsynta biverkningar

- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom

Antiretroviral kombinationsbehandling kan förändra din kroppsform genom att ändra fettfördelningen. Du kan bli av med fett från ben, armar och ansikte, och få ökad fettmängd på buken (magen) och andra inre organ, få större bröst eller fettansamling i nacken (buffelpuckel). Orsaken och långtidseffekterna av dessa tillstånd är ännu inte kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka ökad mängd mjölksyra och socker i blodet, ökad fettmängd i blodet (hyperlipidemi) samt insulinresistens. Din läkare undersöker dig med avseende på sådana förändringar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SUSTIVA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SUSTIVA 100 mg hårda kapslar levereras i burkar med 30 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Storbritannien

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb

Champ "Lachaud", La Goualle

F- 19250 Meymac

Frankrike

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3740

info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.

Tel.: +361 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.

Tel.: +420 233 010 111

msd_cr@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: +357 22866700

malta_info@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme

Tlf: +45 43 28 77 66

dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800-9999000

medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: +49 89 121 42-0

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6139 750

msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme GesmbH.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr.

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 57 00
informacao_doente@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida:
<http://www.ema.europa.eu>

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

SUSTIVA 200 mg kapslar, hårda efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för?
2. Innan du använder SUSTIVA
3. Hur du använder SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SUSTIVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

SUSTIVA tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (HIV)**-infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet.

Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en HIV-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, minskar virusmängden i blodet.

2. INNAN DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd inte SUSTIVA

- **om du är allergisk** (överkänslig) mot efavirenz eller mot något av övriga innehållsämnen i SUSTIVA som anges i slutet av denna bipacksedel. Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.
- **om du har en svår leversjukdom.**
- **om du samtidigt använder något av följande läkemedel:**
 - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
 - **bepriidil** (för behandling av hjärtsjukdom)
 - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
 - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
 - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
 - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
 - **johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett naturläkemedel mot depression och oro)

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

Var särskilt försiktig med SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot HIV-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.
- **Du kan fortfarande smitta med HIV** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot HIV-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med HIV.
- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.
- **Tala om för din läkare:**
 - **om du tidigare haft en psykisk sjukdom**, som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).
 - **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.
 - **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen. eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Använd inte SUSTIVA*).
- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**
 - **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsigheit, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.
 - **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.
 - **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion.
 - **ändringar i kroppsfett.** Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Tala om för din läkare om du upptäcker någon förändring av ditt kroppsfett.
 - **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider,

alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Användning hos barn

SUSTIVA 200 mg hårda kapslar kan tas av barn och ungdomar över 3 års ålder som väger minst 13 kg och som kan svälja kapslarna. För barn som inte kan svälja den hårda kapseln och som inte kan tolerera den orala lösningen kan det övervägas att öppna kapseln och ta innehållet med en liten mängd föda (se Hur du använder SUSTIVA).

Användning av andra läkemedel

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

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

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

- **Andra läkemedel mot HIV-infektion:**
 - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, sanquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren
 - maravirok
 - ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tefonovir, som kallas ATRIPLA. SUSTIVA bör inte tas tillsammans med ATRIPLA eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
 - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
 - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
 - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.
- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.
- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.

- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.
- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.
- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvårshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.
- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t.ex Depo-Provera) eller p-stav (t.ex Implanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet och amning). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.
- **Warfarin** (ett läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin.

Intag av SUSTIVA med mat och dryck

Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna.

Graviditet och amning

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

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

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

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

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner

SUSTIVA kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationförmåga och dåsighet. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i SUSTIVA

Detta läkemedel innehåller 342 mg laktos i varje daglig dos om 600 mg.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Individer med dessa tillstånd kan ta SUSTIVA oral lösning, som inte innehåller laktos.

3. HUR DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd alltid SUSTIVA enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- SUSTIVA tas via munnen. SUSTIVA rekommenderas att intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet. Detta kan minska besvären av vissa biverkningar (som t ex yrsel och dåsigheit). Med fastande mage menas vanligtvis 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.
- Dosen för vuxna är 600 mg en gång dagligen.
- .
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas (se Användning av andra läkemedel).

Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av HIV. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot HIV.

Användning hos barn

- Dosen för barn som väger 40 kg eller mer är 600 mg en gång dagligen.
- Dosen för barn som väger mindre än 40 kg beräknas efter kroppsvikt och tas en gång dagligen enligt nedanstående tabell:

Kroppsvikt	SUSTIVA
kg	Dos (mg)
13 - < 15	200
15 - < 20	250
20 - < 25	300
25 - < 32,5	350
32,5 - < 40	400

SUSTIVA oral lösning är att föredra för barn som inte kan klara av att svälja kapslarna. Om ett barn emellertid inte tolererar den orala lösningen, kan läkaren rekommendera att öppna den hårda kapseln och blanda innehållet med en liten mängd (1-2 teskedar) föda (t.ex. äppelmos, vindruvssylt, yoghurt eller modersmjölksersättning). I en smakstudie fick efavirenz blandat med vindruvssylt det högsta omdömet. Kapslarna måste öppnas försiktigt så att innehållet inte spills eller försvinner ut i luften. Håll kapseln vertikalt med locket uppåt och dra locket från kapselns kropp. Använd en liten behållare för att blanda. Ge blandningen till barnet så snart som möjligt, men inte senare än 30 minuter efter att den blandats. Se till att barnet äter hela blandningen av mat och kapselinnehåll. Tillsätt ytterligare en liten mängd (ungefär 2 teskedar) föda till den tomma blandningsbehållaren, rör om för att se till att inga läkemedelsrester finns kvar i behållaren och se till att barnet äter hela blandningen igen. Barnet ska inte ges någon ytterligare mat på 2 timmar. Läkaren kan också rekommendera denna metod att ta SUSTIVA för vuxna som inte klarar av att svälja kapslar och som inte tolererar den orala lösningen.

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA

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

Om du har glömt att ta SUSTIVA

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

Om du slutar att ta SUSTIVA

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

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

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

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

Biverkningsfrekvenserna som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 användare av 10
Vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 100
Mindre vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 1 000
Sällsynta:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 10 000

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

Mycket vanliga biverkningar

- hudutslag

Vanliga biverkningar

- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet
- koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärta, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- känsla av oro och nedstämdhet

Mindre vanliga biverkningar

- nervositet, glömska, , förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärter orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärter orsakade av leverinflammation

- bröstförstoring hos män
- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknade av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- vissslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Sällsynta biverkningar

- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom

Antiretroviral kombinationsbehandling kan förändra din kroppsform genom att ändra fettfördelningen. Du kan bli av med fett från ben, armar och ansikte, och få ökad fettmängd på buken (magen) och andra inre organ, få större bröst eller fettansamling i nacken (buffelpuckel). Orsaken och långtidseffekterna av dessa tillstånd är ännu inte kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka ökad mängd mjölksyra och socker i blodet, ökad fettmängd i blodet (hyperlipidemi) samt insulinresistens. Din läkare undersöker dig med avseende på sådana förändringar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SUSTIVA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Storbritannien

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb

Champ "Lachaud", La Goualle

F- 19250 Meymac

Frankrike

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3740

info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.

Tel.: +361 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.

Tel.: +420 233 010 111

msd_cr@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: +357 22866700

malta_info@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme

Tlf: +45 43 28 77 66

dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800-9999000

medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: +49 89 121 42-0

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6139 750

msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme GesmbH.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr.

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 57 00
informacao_doente@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida:
<http://www.ema.europa.eu>

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

SUSTIVA 30 mg/ml oral lösning efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för
2. Innan du använder SUSTIVA
3. Hur du använder SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SUSTIVA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SUSTIVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

SUSTIVA tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (HIV)**-infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet.

Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en HIV-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, minskar virusmängden i blodet.

2. INNAN DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd inte SUSTIVA

- **om du är allergisk** (överkänslig) mot efavirenz eller mot något av övriga innehållsämne i SUSTIVA lösning som anges i slutet av denna bipacksedel. Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.
- **om du har en svår leversjukdom.**
- **om du samtidigt använder** något av följande läkemedel:
 - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
 - **bepriidil** (för behandling av hjärtsjukdom)
 - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
 - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
 - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
 - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
 - **johannesört (Hypericum perforatum)** (ett naturläkemedel mot depression och oro)

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

Var särskilt försiktig med SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot HIV-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.
- **Du kan fortfarande smitta med HIV** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot HIV-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med HIV.
- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.
- **Tala om för din läkare:**
 - **om du tidigare haft en psykisk sjukdom**, som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).
 - **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.
 - **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretrovirala medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen. eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Använd inte SUSTIVA*).
- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**
 - **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsigheit, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.
 - **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.
 - **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion.
 - **ändringar i kroppsfett.** Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Tala om för din läkare om du upptäcker någon förändring av ditt kroppsfett.
 - **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider,

alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Användning hos barn

SUSTIVA oral lösning kan tas av barn från 3 år och äldre (se Hur du använder SUSTIVA).

Användning av andra läkemedel

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

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

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

- **Andra läkemedel mot HIV-infektion:**
 - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, sanquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren
 - maravirok
 - ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tefonovir, som kallas ATRIPLA. SUSTIVA bör inte tas tillsammans med ATRIPLA eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (*mycobacterium avium complex*)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
 - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
 - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
 - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.
- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.
- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.
- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.

- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.
- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvårshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.
- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t.ex Depo-Provera) eller p-stav (t.ex Implanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet och amning). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.
- **Warfarin** (ett läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin.

Graviditet och amning

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

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

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

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

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner

SUSTIVA kan orsaka yrsel, nedsatt koncentrationförmåga och dåsigheit. Om du påverkas ska du undvika bilkörning och användning av maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd alltid SUSTIVA enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- SUSTIVA lösning kan tas med eller utan föda.
- Dosen för är 24 ml en gång dagligen.

Kroppsvikt kg	SUSTIVA oral lösning (30 mg/ml) Dos (ml)	
	Barn 3 – < 5 år	Vuxna och barn från 5 år och uppåt
13 – < 15	12	9

15 < 20	13	10
20 < 25	15	12
25 < 32,5	17	15
32,5 < 40	-	17
≥ 40	-	24

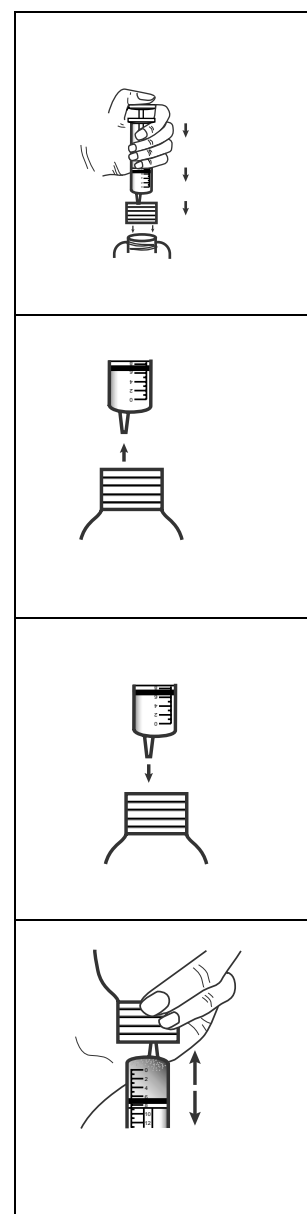
- Om du samtidigt tar vissa andra läkemedel kan dosen för SUSTIVA behöva ökas eller minskas (se Användning av andra läkemedel).

Dosen av SUSTIVA lösning i mg är inte densamma som för SUSTIVA hårda kapslar eller filmdragerade tabletter. Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

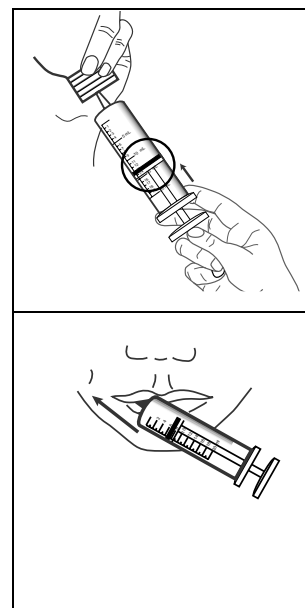
- SUSTIVA måste tas varje dag.
- SUSTIVA ska aldrig användas ensamt för behandling av HIV. SUSTIVA måste alltid tas i kombination med andra läkemedel mot HIV.

Dosen av SUSTIVA lösning ska mätas upp med hjälp av den munspruta som finns medskickad i kartongen.

- För att användas första gången måste adaptern passas in på flaskhalsen. För att göra detta, öppna det barnsäkra locket och folieförseglingen. Flaskadaptern, som redan sitter fast på spetsen av sprutan, kan sedan passas in i flaskhalsen och stadigt tryckas ner.
- Ta bort sprutan från adaptern. Adaptern ska nu sitta stadigt på halsen så att locket kan sättas på igen utan att den behöver tas bort.
- Med flaskan stående upprätt, passa in toppen på sprutan i flaskadaptern.
- Vänd flaskan upp och ner med sprutan fortfarande kvar på plats. Håll stadigt fast flaskan och sprutan med en hand och dra med den andra handen sprutkolven bakåt till lite mer än märket för den dos som behövs. Om luftbubblor syns i sprutan, fortsätt att hålla flaskan upp och ner och tryck långsamt in kolven och dra den tillbaka igen. Upprepa tills det inte finns några bubblor i sprutan.



- För att noggrant mäta upp dosen, håll kvar flaskan upp och ner och tryck långsamt in kolven tills framkanten av den svarta ringen (kanten närmast sprutans spets) är jämsmed doseringsstrecket. Vänd upp flaskan upprätt och ta bort sprutan. Torka av adaptern och skruva noggrant på locket.
- Innan dosen av lösningen ges se till att patienten sitter eller står upprätt. För in spetsen på sprutan en liten bit i munnen riktad mot kinden. Tryck långsamt in kolven så att medicinen hinner sväljas. Att snabbt spruta in lösningen i munnen kan orsaka kvävning.



Efter användning, blötlägg sprutan i varmt diskvatten minst en minut. Fyll sprutan helt med det varma diskvattnet och töm den helt. Upprepa minst tre gånger. Ta bort kolvskaftet från sprutacylindern och skölj båda delarna noggrant i rinnande varmt vatten. Om delar av sprutan inte är rena, upprepa rengöringsinstruktionen. Låt delarna torka helt innan de sätts ihop igen. Lägg inte sprutan i en diskmaskin.

Användning för barn

- Dosen för barn som väger 40 kg eller mer är 24 ml en gång dagligen.
- Dosen för barn som väger mindre än 40 kg beräknas efter kroppsvikt och tas en gång dagligen enligt nedanstående tabell:

Kroppsvikt kg	SUSTIVA oral lösning (30 mg/ml) Dos (ml)	
	Barn 3 - < 5 år	Barn från 5 år och uppåt
13 -< 15	12	9
15 -< 20	13	10
20 -< 25	15	12
25 -< 32,5	17	15
32,5 -< 40	-	17
≥ 40	-	24

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA

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

Om du har glömt att ta SUSTIVA

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

Om du slutar att ta SUSTIVA

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

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

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

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

Diarré förekom hos barn som fick SUSTIVA oral lösning och nelfinavir i kombination med andra antiretrovirala mediciner.

Biverkningsfrekvenserna som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 användare av 10
Vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 100
Mindre vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 1 000
Sällsynta:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 10 000

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

Mycket vanliga biverkningar

- hudutslag

Vanliga biverkningar

- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärtor, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- känsla av oro och nedstämdhet

Mindre vanliga biverkningar

- nervositet, glömska, förvirring, krampanfall, konstiga tankar
- dimsyn
- känsla av snurrighet eller fallfärdig (svindel)
- buksmärtor orsakade av inflammation i bukspottkörteln
- allergisk reaktion (överkänslighet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom)
- gulfärgad hud eller ögon, klåda eller buksmärtor orsakade av leverinflammation
- bröstförstoring hos män

- argsint uppträdande, humörsvängningar, ser och hör inbillade saker (hallucinationer), mani (mentaltillstånd kännetecknade av hyperaktivitet, upprymdhet eller irritabilitet), paranoia, självmordstankar
- vissslande, ringande eller annat bestående ljud i öronen
- darrningar (skakning)
- blodvallning

Sällsynta biverkningar

- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom

Antiretroviral kombinationsbehandling kan förändra din kroppsform på genom att ändra fettfördelningen. Du kan bli av med fett från ben, armar och ansikte, och få ökad fettmängd på buken (magen) och andra inre organ, få större bröst eller fettansamling i nacken (buffelpuckel). Orsaken och långtidseffekterna av dessa tillstånd är ännu inte kända. Din läkare undersöker dig med avseende på sådana förändringar.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka ökad mängd mjölksyra och socker i blodet, ökad fettmängd i blodet (hyperlipidemi) samt insulinresistens. . Din läkare undersöker dig med avseende på sådana förändringar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SUSTIVA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Flaskan med SUSTIVA oral lösning bör användas inom en månad efter det att den har öppnats första gången.

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

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Varje ml av SUSTIVA oral lösning innehåller 30 mg av den aktiva substansen efavirenz.
- Övriga innehållsämnen är: mediumlånga triglycerider, bensoesyra (E210) och jordgubb/mintsmakämne.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SUSTIVA 30 mg/ml oral lösning levereras i flaskor om 180 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Storbritannien

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb

Champ "Lachaud", La Goualle

F- 19250 Meymac

Frankrike

Lawrence Laboratories

Unit 12 Distribution Centre, Shannon Free Zone, Shannon Industrial Estate, Co. Clare

Irland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.

Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3740

info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.

Tel.: +361 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.

Tel.: +420 233 010 111

msd_cr@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: +357 22866700

malta_info@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme

Tlf: +45 43 28 77 66

dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: +31 (0) 23 5153153

msdbvnl@merck.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: +49 89 121 42-0

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6139 750

msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme GesmbH.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr.

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.

Simí: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +357 22866700
cyprus_info@merck.com
info_cyprus@merck.com

Latvija

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija".
Tel: +371 7364 224
msd_lv@merck.com

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 57 00
informacao_doente@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida:
<http://www.ema.europa.eu>

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter efavirenz

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad SUSTIVA är och vad det används för
2. Innan du använder SUSTIVA
3. Hur du använder SUSTIVA
4. Eventuella biverkningar
5. FHur SUSTIVA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SUSTIVA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

SUSTIVA tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Det är **ett antiretroviralt läkemedel mot humant immunbristvirus (HIV)**-infektion som verkar genom att minska virusmängden i blodet.

Din läkare har förskrivit SUSTIVA till dig eftersom du har en HIV-infektion. Om man tar SUSTIVA i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, minskar virusmängden i blodet.

2. INNAN DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd inte SUSTIVA

- **om du är allergisk** (överkänslig) mot efavirenz eller mot något av övriga innehållsämnen i SUSTIVA som anges i slutet av denna bipacksedel. Kontakta din läkare eller apotekspersonal för rådgivning.
- **om du har en svår leversjukdom.**
- **om du samtidigt använder något av följande läkemedel:**
 - **astemizol eller terfenadin** (för behandling av allergiska symtom)
 - **bepriidil** (för behandling av hjärtsjukdom)
 - **cisaprid** (för behandling av halsbränna)
 - **ergotalkaloider** (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (för behandling av migrän och klusterhuvudvärk)
 - **midazolam eller triazolam** (för sömnsvårigheter)
 - **pimozid** (för behandling av vissa psykiska besvär)
 - **johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett naturläkemedel mot depression och oro)

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

Var särskilt försiktig med SUSTIVA

- **SUSTIVA ska tas tillsammans med andra läkemedel som är verksamma mot HIV-virus.** Om du får SUSTIVA för att din nuvarande behandling inte har förhindrat virusförökningen, måste du samtidigt få ett annat läkemedel som du inte tagit tidigare.
- **Du kan fortfarande smitta med HIV** när du tar detta läkemedel, det är därför viktigt att du är försiktig för att undvika att smitta andra människor via sexuell kontakt eller blodtransfusion. Detta läkemedel är inte något botemedel mot HIV-infektion och du kan fortsätta utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med HIV.
- Du ska fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar SUSTIVA.
- **Tala om för din läkare:**
 - **om du tidigare haft en psykisk sjukdom**, som depression, eller missbruk av alkohol eller droger. Berätta omedelbart för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller underliga tankar (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).
 - **om du tidigare haft kramper (krampanfall eller -attacker)** eller om du behandlas med krampförebyggande behandling som karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera läkemedelshalten i blodet för att kontrollera att den inte påverkas då du tar SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat krampförebyggande läkemedel.
 - **om du tidigare haft någon leversjukdom, gäller även kronisk hepatit i aktivt skede.** Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med en kombination av antiretroviralt medel löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Din läkare kan ta blodprover för kontroll av leverfunktionen. eller för att ändra din behandling till annat läkemedel. **Om du har en svår leversjukdom ska du inte ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Använd inte SUSTIVA*).
- **När du börjat ta SUSTIVA, var uppmärksam på följande:**
 - **tecken på yrsel, sömnsvårigheter, dåsigheit, koncentrationsstörningar eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda under första eller andra behandlingsdagen och försvinner vanligtvis efter de första 2-4 veckorna.
 - **tecken på hudutslag.** Om du ser tecken på svåra hudutslag med blåsor eller feber ska du sluta ta SUSTIVA och snarast informera din läkare. Om du fått hudutslag med ett annat läkemedel i gruppen NNRTI, kan det finnas större risk att du får hudutslag med SUSTIVA.
 - **tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några symtom på infektion.
 - **ändringar i kroppsfett.** Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Tala om för din läkare om du upptäcker någon förändring av ditt kroppsfett.
 - **benvävnadsbesvär.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider,

alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Användning hos barn

SUSTIVA filmdragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg.

Användning av andra läkemedel:

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

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

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

- **Andra läkemedel mot HIV-infektion:**
 - proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirförstärkt atazanavir, sanquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel eller att ändra dosen för proteashämmaren
 - maravirok
 - ett kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz, emtricitabin och tefonovir, som kallas ATRIPLA. SUSTIVA bör inte tas tillsammans med ATRIPLA eftersom det innehåller efavirenz, den aktiva substansen i SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner**, vilket inkluderar tuberkulos och AIDS-relaterad MAC (mycobacterium avium complex)-infektion: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra dosen eller ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även öka dosen för SUSTIVA.
- **Läkemedel som används för behandling av svampinfektioner:**
 - vorikonazol. SUSTIVA kan minska mängden vorikonazol i ditt blod och vorikonazol kan öka mängden SUSTIVA i blodet. Om du tar dessa två läkemedel samtidigt måste dosen vorikonazol ökas och dosen efavirenz minskas. Du måste rådfråga din läkare först.
 - itrakonazol. SUSTIVA kan minska mängden itrakonazol i ditt blod.
 - posakonazol. SUSTIVA kan minska mängden posakonazol i ditt blod.
- **Läkemedel för behandling av kramper/krampanfall (antikonvulsiva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan minska eller öka mängden antikonvulsivt läkemedel i ditt blod. Karbamazepin kan minska effekten av SUSTIVA. Din läkare kan välja att ge dig ett annat antikonvulsivt läkemedel.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetterna (sk statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan minska mängden statiner i ditt blod. Din läkare kommer att kontrollera dina kolesterolvärden och kan överväga att vid behov ändra dosen statin.
- **Metadon** (ett läkemedel som används för behandling av opiatberoende): läkaren kan behöva ändra doseringen av metadon.
- **Sertralin** (ett läkemedel för behandling av depression): läkaren kan behöva ändra doseringen av sertralin.

- **Diltiazem eller liknande läkemedel (sk kalcium-blockerare):** när du påbörjar SUSTIVA-behandling kan din läkare behöva ändra dosen av kalcium-blockeraren.
- **Läkemedel som hämmar immunförsvaret, som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (läkemedel som förebygger avstötning av organ efter transplantation): när du påbörjar eller avslutar behandling med SUSTIVA kommer läkaren att följa plasmanivåerna av det immunförsvårshämmande läkemedlet och kan behöva ändra dosen av det.
- **Hormonella preventivmedel, såsom p-piller, p-spruta (t.ex Depo-Provera) eller p-stav (t.ex Implanon):** du måste också använda ett tillförlitligt barriärpreventivmedel (se Graviditet och amning). SUSTIVA kan försämra effekten av de hormonella preventivmedlen. Graviditeter har inträffat hos kvinnor som behandlats med SUSTIVA när de använt p-stav. Det har dock inte kunnat fastställas att behandlingen med SUSTIVA orsakade uteblivet skydd av preventivmedlet.
- **Warfarin** (ett läkemedel som används för att minska blodets levringsförmåga): läkaren kan behöva ändra doseringen av warfarin.

Intag av SUSTIVA med mat och dryck

Intag av SUSTIVA på fastande mage kan minska biverkningarna.

Graviditet och amning

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

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

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

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

Du ska inte amma ditt barn om du tar SUSTIVA.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om något innehållsämne i SUSTIVA

Detta läkemedel innehåller 250 mg laktos i varje 600 mg daglig dos.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Individer med dessa tillstånd kan ta SUSTIVA oral lösning, som inte innehåller laktos.

3. HUR DU ANVÄNDER SUSTIVA

Använd alltid SUSTIVA enligt läkarens anvisningar. Tabletten bör sväljas hel med vatten. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig vilken dos du ska ta.

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

Användning hos barn

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

Om du har tagit för stor mängd av SUSTIVA

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

Om du har glömt att ta SUSTIVA

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

Om du slutar att ta SUSTIVA

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

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

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

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

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

Biverkningsfrekvenserna som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 användare av 10
Vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 100
Mindre vanliga:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 1 000
Sällsynta:	påverkar mellan 1 och 10 användare av 10 000

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

Mycket vanliga biverkningar

- hudutslag

Vanliga biverkningar

- onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter, dåsighet koordinations- eller balanssvårigheter
- magsmärtor, diarré, illamående, kräkningar
- klåda
- trötthet
- känsla av oro och nedstämdhet

Mindre vanliga biverkningar

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

Sällsynta biverkningar

- kliande utslag orsakade av en reaktion på solljus
- leversvikt, som i vissa fall lett till död eller levertransplantation, har inträffat med efavirenz. De flesta fall inträffade hos patienter som tidigare haft leversjukdom, men ett fåtal rapporter har innefattat patienter utan någon leversjukdom

Antiretroviral kombinationsbehandling kan förändra din kroppsform genom att ändra fettfördelningen. Du kan bli av med fett från ben, armar och ansikte, och få ökad fettmängd på buken (magen) och andra inre organ, större bröst eller fettansamling i nacken (buffelpuckel). Orsaken och långtidseffekterna av dessa tillstånd är ännu inte kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka ökad mängd mjölksyra och socker i blodet, ökad fettmängd i blodet (hyperlipidemi) samt insulinresistens. Din läkare undersöker dig med avseende på sådana förändringar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SUSTIVA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SUSTIVA 600 mg filmdragerade tabletter levereras i burkar med 30 tabletter.

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

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb
Champ "Lachaud", La Goualle
F- 19250 Meymac
Frankrike

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis

Tél/Tel: +32 (0) 800 38693

Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 800 38693
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.
Тел.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Тlf: +45 43 28 77 66
dkmail@merck.com

Deutschland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел.: +372 6139 750
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEX A.E.
Тηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr.

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
ISmail@merck.com

Italia

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

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Тел.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел.: +357 22866700
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Тел: 0800-9999000
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme GesmbH.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: +351 21 446 57 00
informacao_doente@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Тел.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +357 22866700
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida:
<http://www.ema.europa.eu>