

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

SUSTIVA 50 mg hörð hylki  
SUSTIVA 100 mg hörð hylki  
SUSTIVA 200 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

### SUSTIVA 50 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af efavírenzi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 28,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

### SUSTIVA 100 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af efavírenzi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 57,0 mg af laktósa (sem einhýdrat).

### SUSTIVA 200 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af efavírenzi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 114 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hörð hylki

### SUSTIVA 50 mg hörð hylki

Dimmgul og hvít, með áletruninni „SUSTIVA“ á dimmgula hlutanum og „50 mg“ á hvíta hlutanum.

### SUSTIVA 100 mg hörð hylki

Hvít, með áletruninni „SUSTIVA“ á öðrum helmingnum og „100 mg“ á hinum helmingnum.

### SUSTIVA 200 mg hörð hylki

Dimmgul, með áletruninni „SUSTIVA“ á öðrum helmingnum og „200 mg“ á hinum helmingnum.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

SUSTIVA er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum til meðferðar á HIV-1 sýktum fullorðnum, unglingum og börnum 3 mánaða og eldri og sem veiga að minnsta kosti 3,5 kg.

Fullnægjandi rannsóknir á SUSTIVA hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. sjúklingum með CD4 frumufjöldi  $< 50$  frumur/mm<sup>3</sup>, og í þeim tilvikum þar sem meðferð með próteasahemlum hefur brugðist, hafa ekki verið gerðar. Þó að krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla hafi ekki verið staðfest, eru ófullnægjandi upplýsingar fyrir hendi um árangur af notkun samsettra meðferða sem byggjast á próteasahemlum, eftir að samsett meðferð með SUSTIVA hefur brugðist.

Fyrir samantekt á klínískum upplýsingum og upplýsingum um lyfhrif, sjá kafla 5.1.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV sýkingar.

### Skammtar

Efavírenz verður að gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.5).

Til þess að auka þol gegn aukaverkunum á taugakerfið, er mælt með því að lyfið sé tekið inn fyrir svefn (sjá kafla 4.8).

### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af efavírenzi í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðu bakritahemlum (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: NRTI) með eða án próteasahemils (sjá kafla 4.5) er 600 mg til inntöku, einu sinni á dag.

### *Skammtaáðlögun*

Ef efavírenz er notað samhliða voríkónazóli, skal auka viðhaldsskammt voríkónazóls í 400 mg, gefið á 12 klst. fresti og efavírenz skammtinn skal minnka um 50%, þ.e.a.s. í 300 mg einu sinni á dag. Þegar meðferð með voríkónazóli er stöðvuð, á að gefa aftur upphaflega skammtinn af efavírenzi (sjá kafla 4.5)

Ef efavírenz er notað samhliða rífampicíni hjá sjúklingum sem eru 50 kg eða þyngri, skal íhuga að auka efavírenz skammtinn í 800 mg/dag (sjá kafla 4.5).

### *Börn og unglingar (3 mánaða til 17 ára)*

Ráðlagðir skammtar af efavírenz í samsettri meðferð með próteasahemli og/eða núkleósíð hliðstæðu bakritahemli, hjá sjúklingum á aldrinum 3 mánaða til 17 ára eru gefnir upp í töflu 1. Efavírenz órofin hörð hylki má aðeins gefa börnum sem geta örugglega gleypst hörð hylki.

**Tafla 1: Barnaskammtar sem gefa skal einu sinni á dag\***

Líkamsþyngd kg	efavírenz Skammtur (mg)	Fjöldi hylkja eða taflna og styrkur sem gefa skal
3,5 til <5	100	eitt 100 mg hylki
5 til <7,5	150	eitt 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
7,5 til <15	200	eitt 200 mg hylki
15 til <20	250	eitt 200 mg hylki + eitt 50 mg hylki
20 til <25	300	þrjú 100 mg hylki
25 til <32,5	350	þrjú 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
32,5 til <40	400	tvö 200 mg hylki
≥40	600	ein 600 mg tafla EÐA þrjú 200 mg hylki

\*Til að fá upplýsingar um aðgengi innihalds hylkisins þegar því er blandað saman við fæðu, sjá kafla 5.2.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahlöf efafranz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1 % af efafranz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað efafranz ættu að vera í lágmarki (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Sjúklingum með væga lifrarsjúkdóma má gefa þann efafranz skammt sem venjulega er mælt með. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun efafranz hjá börnum yngri en 3 mánaða, eða börnum sem vega minna en 3,5 kíló. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Mælt er með því að SUSTIVA sé tekið á tóman maga. Aukin þéttni efafranz, sem sést þegar SUSTIVA er tekið með fæðu, getur valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Sjúklingar sem ekki geta kyngt*

Hylkisdreifing: Gefa má börnum sem eru a.m.k. 3 mánaða og vega minnst 3,5 kg og ekki geta gleppt hörð hylki, innihald hylkisins ásamt litlum fæðuskammti með hylkisdreifingaraðferð við lyfjagjöf (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6). Ekki á að neyta frekari fæðu í allt að 2 klukkustundir eftir að efafranz hefur verið gefið.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class C) (sjá kafla 5.2).

Gjöf samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, triazólami, pímozíði, bepridíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlrgonóvíni) þar sem efafranz keppir um CYP3A4 og gæti það leitt til seinkunar á umbroti og hugsanlega valdið alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum [til dæmis hjartsláttaróreglu, langvinnri sljóvgun eða öndunarbælingu] (sjá kafla 4.5).

Gjöf samhliða elbasvíri og grazoprevíri vegna möguleikans á að styrkur elbasvírs og grazoprevírs í plasma lækki verulega (sjá kafla 4.5).

Jurtablöndur sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*) þar sem þær geta leitt til þess að styrkur efafranz í plasma lækki og að lækningaleg verkun þess minnki (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með:

- fjölskyldusögu um skyndidauða eða meðfædda lengingu á QTc bili á hjartarafriti eða með einhvert annað klínískt ástand sem þekkt er að lengi QTc bilið.
- sögu um taktruflanir með einkennum eða klínískt mikilvægan hægtakt eða með hjartabilun sem fylgir minnkað útfallsbrot vinstra slegils.
- verulegar truflanir á blóðsaltajafnvægi t.d. blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun.

Sjúklingar sem taka lyf sem vitað er að lengja QTc bilið

Þessi lyf eru m.a.:

- lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III,
- geðrofslyf, þunglyndislyf,
- ákveðin sýklalyf þ.á m. sum lyf í eftirfarandi flokkum: makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól og tríazól sveppasýkingalyf,
- ákveðin andhistamínlyf sem ekki eru slævandi (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flecainid,
- ákveðin lyf við malaríu,
- metadón.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Efavírenz má ekki gefa eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu og ekki má bæta því einu sér við meðferð sem ekki ber árangur. Ónæmi veira myndast fljótt þegar efavírenz er gefið eitt sér. Þegar ný andretróveirulyf eru valin til notkunar samhliða efavírenzi skal hafa hugsanlegt krossónæmi í huga (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz og töflu sem inniheldur ákveðna samsetningu af efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír dísóproxíl fúmarati nema þörf sé á skammtaaðlögun (t.d. með rífampicíni).

Ekki er mælt með samhliða notkun sofosbuvirs/velpatasvirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun velpatasvirs/sofobuvirs/voxilaprebirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz getur dregið verulega úr styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma sem leiðir til skertrar virkni. Ekki er mælt með samhliðanotkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.5).

Varðandi ávísun lyfja til notkunar samhliða efavírenz er læknum bent á samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Ef gjöf lyfs gegn retróveirum, í samsettri meðferð, er hætt vegna gruns um óþol, skal íhuga alvarlega að hætta gjöf allra andretróveirulyfja samtímis. Hefja skal gjöf andretróveirulyfjanna samtímis að nýju þegar óþolseinkenni hafa gengið yfir. Tímabundin gjöf með einu lyfi og gjöf lyfja hvers á eftir öðru þegar lyfjagjöf er hafin að nýju, er ekki ráðlögð vegna aukinnar tilhneigingar til myndunar ónæmra veira.

#### Útbrot

Væg til mjölungsmikil útbrot hafa verið skráð í klínískum rannsóknum á efavírenzi og hafa þau yfirleitt horfið við áframhaldandi meðferð. Viðeigandi andhistamín og/eða barksterar geta aukið þol og flýtt fyrir hjöðnun útbrot. Veruleg útbrot með blöðrumyndun, flögnun eða sármyndun í tengslum við þau hefur verið skráð hjá minna en 1% sjúklinga á efavírenz meðferð. Tíðni regnbogaróðasóttar (erythema multiforme) eða Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1%. Hætta skal efavírenz meðferð ef sjúklingar fá veruleg útbrot ásamt blöðrumyndun, flögnun, útbrotum á slímhúð eða hita. Ef efavírenz meðferð er hætt skal íhuga að hætta einnig meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til þess að forðast myndun ónæmra veira (sjá kafla 4.8).

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa fengið lífshættulegar aukaverkanir á húð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni) þegar þeir voru á meðferð með öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (NNRTI).

## Geðræn einkenni

Geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir. Einkum var alvarlegt þunglyndi algengara hjá einstaklingum sem áður höfðu átt við þunglyndi að stríða. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af alvarlegu þunglyndi, sjálfsvígum, ofskynjunum, geðveikislegri hegðun og geðstjarfa. Benda ætti sjúklingum á að ef þeir finna fyrir einkennum s.s. alvarlegu þunglyndi, geðveiki eða sjálfsvígshugleiðingum ættu þeir að hafa strax samband við lækinn sinn til að komast að hvort þessi einkenni gætu verið tengd notkun efavírenz og ef svo reynist að ákvarða hvort áhætta áframhaldandi meðferðar sé meiri en ávinningur meðferðarinnar (sjá kafla 4.8).

## Einkenni frá taugakerfi

Einkenni sem meðal annars (en ekki eingöngu) eru svimi, svefnleysi, svefndrungi, léleg einbeiting og óeðlilegir draumar eru oft skráð sem aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá 600 mg efavírenz á dag í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Einkenni frá taugakerfi koma venjulega í ljós á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og þau hverfa venjulega eftir fyrstu 2-4 vikurnar. Látta ætti sjúklinga vita að ef einkennin koma fram er líklegt að þau lagist við áframhaldandi meðferð og að þau bendi ekki til byrjunar á geðrænum vandamálum.

## Köst

Krampaköst hafa verið skráð hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá efavírenz, og þá venjulega hjá sjúklingum sem hafa haft flogaveiki fyrir. Hjá sjúklingum sem fá flogaveikilyf samhliða efavírenzi, sérstaklega lyf sem umbrotna í lifur eins og fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital, getur þurft að stýra meðferðinni með reglubundnum plasmabættmælingum. Niðurstöður rannsóknar á milliverkun lyfja sýndu að plasmabættni karbamazepíns minnkaði þegar karbamazepín var gefið samhliða efavírenz (sjá kafla 4.5). Varúðar skal gætt hjá sjúklingum sem hafa fengið krampa.

## Lifrarkvillar

Nokkur þeirra tilfella lifrabilunar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, urðu hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti (sjá kafla 4.8). Íhuga ætti að fylgjast með lifrarsímum hjá sjúklingum sem ekki eiga sögu um vanvirkni lifrar eða aðra áhættuþætti lifrabilunar.

## Lenging QTc bils

Lenging QTc bils hefur sést við notkun efavírenz (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Íhuga á annan valkost en efavírenz til að gefa samhliða lyfi með þekkta áhættu á *torsade de pointes* eða handa sjúklingum í aukinni hættu á *torsade de pointes*.

## Fæðuáhrif

Gjöf efavírenz með fæðu getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi (sjá kafla 5.2) og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að efavírenz sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn.

## Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírumedferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretrovírumedferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru,

útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólguéinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsöfnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsöfnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Ákveðnir sjúklingahópar

#### *Liffrarsjúkdómur*

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi er fráþending við notkun efavírenz (sjá kafla 4.3 og 5.2) og ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem ekki eru nægileg gögn fyrir hendi til að skera úr um hvort skammtaaðlögunar sé þörf. Þar sem efavírenz umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli cytókróms P-450 og takmörkuð klínísk reynsla er fyrir hendi af notkun efavírenz hjá sjúklingum með langvinna liffrarsjúkdóma, skal gæta varúðar þegar efavírenz er gefið sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi. Rannsóknir á lifrarstarfsemi skal gera með reglulegu millibili (sjá kafla 4.2).

Öryggi notkunar og verkun efavírenz hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með undirliggjandi alvarlega liffrarsjúkdóma. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlega og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Sjúklingar með undirliggjandi liffrarsjúkdóm, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu verða æftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi meðan á samsettri andretróveiru meðferð stendur og fylgjast ætti með þeim í samræmi við staðlaðar venjur. Ef fram koma merki um versnandi liffrarsjúkdóm eða viðvarandi transamínasahækkunir sem nema meira en fimmföldum eðlilegum efri mörkum, þarf að veita væntanlegan árangur af áframhaldandi meðferð með efavírensi á móti hugsanlegri hættu á verulegum eiturveikunum á lifur. Hjá slíkum sjúklingum ætti að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem eru á lyfjum sem geta valdið eiturveikunum á lifur, er eftirlit með lifrarentímum einnig ráðlagt. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu lækna einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

#### *Nýrnasjúkdómur*

Lyfjahlvörð efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1% af efavírenz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað efavírenz ættu að vera óveruleg (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er fyrir hendi af notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og ráðlagt er að hafa nákvæmt eftirlit með þessum sjúklingum.

## Aldraðir

Fjöldi aldraðra sem hafa verið metnir í klínískum rannsóknum er ófullnægjandi með tilliti til þess hvort svörun er öðruvísi varið hjá þeim en yngri sjúklingum.

## Börn

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða eða vega minna en 3,5 kg. Þess vegna á ekki að gefa yngri börnum en 3 mánaða efavírenz.

Útbrot voru skráð hjá 59 af 182 börnum (32%) sem fengu efavírenz og var um alvarleg útbrot að ræða hjá sex sjúklingum. Gefa má börnum fyrirbyggjandi meðferð með viðeigandi andhistamínnum áður en meðferð með efavírenzi er hafin.

## Laktósi

Efavírenz hylki eru ekki ætluð einstaklingum með sjaldgæfu erfðasjúkdómum galaktósaóþol, lapp laktasa skort, eða glúkósa/galaktósa vanfrásog.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Efavírenz örvar CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Plasmabættni efnasambanda sem eru hvarfefni þessara ensíma getur lækkað þegar þau eru gefin samhliða efavírenzi. *In vitro* er efavírenz einnig CYP3A4 hemill. Fræðilega getur efavírenz í upphafi aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4 og á að gæta varúðar við gjöf CYP3A4 hvarfefna sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (sjá kafla 4.3). Hugsanlegt er að efavírenz örvi CYP2C19 og CYP2C9, hins vegar hefur hömlun einnig átt sér stað *in vitro* og hrein áhrif samhliða notkunar hvarfefna þessara ensíma eru ekki ljós (sjá kafla 5.2).

Útsetning fyrir efavírenzi getur aukist þegar það er gefið með lyfjum (t.d. rítónavíri) eða fæðu (t.d. greipaldinsafa), sem hamlar virkni CYP3A4 eða CYP2B6. Lyf eða náttúruæfni (t.d. *ginkgo biloba* og jóhannesarjurt/jónsmessurunni) sem örva þessi ensím geta valdið minnkaðri plasmabættni efavírenz. Samhliða notkun jóhannesarjurtar er frábending (sjá kafla 4.3). Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.4).

#### *Lyf sem lengja QTc-bil*

Efavírenz má ekki nota samhliða lyfjum (þau geta valdið lengingu QTc bils og torsade de pointes) svo sem: lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III, geðrofslyfjum og þunglyndislyfjum, ákveðnum sýklalyfjum þ.á m. sumum lyfjum í eftirfarandi flokkum: makrólíðum, flúórókínólónum, imidazóli og tríazol sveppasýkingalyfi, ákveðnum andhistamínlyfjum sem ekki eru slævandi (terfenadíni, astemizóli), cisapríði, flecainídi, ákveðnum lyfjum við malaríu og metadóni (sjá kafla 4.3).

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### Samhliða notkun - frábendingar

Efavírenz má ekki gefa samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlrgonóvíni) þar sem hindrun á umbroti þeirra getur leitt til alvarlegra, lífshættulegra verkana (sjá kafla 4.3).



### *Elbasvir/grazoprevir*

Ekki má gefa efavírenz samhliða elbasviri/grazopreviri þar sem það getur leitt til þess að dragi úr veirusvörun við elbasviri/grazopreviri. Það stafar af því að styrkur elbasvirs og grazoprevirs í plasma minnkar verulega vegna CYP34A örvarar (sjá kafla 4.3).

### *Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)*

Ekki má gefa efavírenz samhliða jóhannesarjurt eða öðrum náttúruvörum sem innihalda jóhannesarjurt. Þéttni efavírenz í plasma getur lækkað með samhliða notkun jóhannesarjurtar vegna örvarar jóhannesarjurtar á umbrotaensímum og/eða flutningspróteinum. Ef sjúklingur er þegar að taka jóhannesarjurt, skal stöðva töku og kanna veiruhlutfall og þéttni efavírenz ef mögulegt er. Efavírenz þéttni getur hækkað þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt og því gæti þurft að aðlaga skammtinn af efavírenzi. Örvararáhrif jóhannesarjurtar geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun hefur verið hætt (sjá kafla 4.3).

### Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli efavírenz og próteasahemla, andretróveirulyfja annarra en próteasahemla og annarra lyfja sem ekki eru andretróveirulyf eru taldar upp í töflu 2 hér fyrir neðan (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting með „↔“ og einu sinni á 8 klst. eða 12 klst. fresti sem „q8h“ eða „q12h“). Öryggisbil, 90% eða 95% eru sýnd í sviga séu þau til staðar. Rannsóknirnar voru framkvæmdar á heilbrigðum sjálfboðaliðum nema annað sé tekið fram.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Tafla 2: Milliverkanir efavírenz og annarra lyfja hjá fullorðnum

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>SÝKINGALYF</b>		
<b>HIV veirusýkingalyf</b>		
<b>Próteasahemlar</b>		
Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat) Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/200 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51) Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 örvun). * Þegar miðað er við atazanavír 300 mg/ritonavír 100 mg daglega að kvöldi án efavírenz. Þessi lækkun á C <sub>min</sub> atazanavírs gæti haft neikvæð áhrif á virkni atazanavírs. ** byggt á sögulegum samanburði	Ekki er mælt með samhliða gjöf atazanavírs/ ritonavírs. Ef þörf er á samhliða gjöf atazanavírs og NNRTI (bakritahemils sem ekki er nukleósíð) má íhuga aukinn skammt bæði á atazanavíri og ritonavíri í 400 mg og 200 mg hvort um sig, samhliða gjöf með efavírenz undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti.
Darunavír/Ritonavír/Efavírenz (300 mg tvisvar á dag*/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)  * minna en ráðlagðir skammtar, búið er við svipuðum niðurstöðum við notkun ráðlagðra skammta.	Darunavír: AUC : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 örvun) Efavírenz: AUC : ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4 hömlun)	Samsett meðferð með efavírenzi ásamt darunavíri/ritonavíri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C <sub>min</sub> verði undir kjörgildi. Ef nota á efavírenz í samsettri meðferð með darunavíri/ritonavíri skal gefa darunavír/ritonavír 600/100 mg tvisvar á sólarhring. Nota skal þessa samsetningu með varúð. Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.
Fosamprenavír/Rítonavír/Efavírenz (700 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir þessi lyf. Sjá einnig rítonavír röð hér fyrir neðan.
Fosamprenavír/Nelfínavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er þörf á skammta-aðlögun fyrir þessi lyf

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Fosamprenavír/Saquínavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki ráðlagt, þar sem gert er ráð fyrir að útsetning fyrir báðum próteasahemlum verði marktækt minni
Indinavír/Efavírenz (800 mg q8h/200 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC : ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Svipuð minnkun á útsetningu fyrir indinavíri varð þegar indinavír 1000 mg q8h var gefið með efavírenz 600 mg daglega. (CYP3A4 virkjun) Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að lækkuð indinavírþéttni skipti máli klínískt skal veita stærðargráðu þessara lyfjahvarfa athygli þegar meðferðaráætlun sem inniheldur bæði efavírenz og indinavír er valin.  Ekki er þörf á skammta- aðlögun fyrir efavírenz þegar það er gefið ásamt indinavíri eða indinavír/rítónavír.
Indinavír/Rítónavír/Efavírenz (800 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59) <sup>b</sup> Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf. Margfeldismeðaltal C <sub>min</sub> indinavírs (0,33 mg/l) gefið samhliða rítónavíri og efavírenzi var hærra en meðaltal fyrri niðurstaðna C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) þegar 800 mg af indinavíri var gefið eitt sér á 8 klst. fresti. Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum (n = 6) voru lyfjahvörf indinavírs og efavírenz almennt samþærileg við niðurstöðurnar hjá heilbrigðu sjálfboðaliðunum.	Sjá einnig rítónavír röð hér fyrir neðan.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<p>Lópinavír/Rítonavír mjúk hylki eða mixtúra /Efavírenz</p> <p>Lópinavír/Rítonavír töflur/Efavírenz</p> <p>(400 mg/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)</p> <p>(500/125 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Talsverð minnkun á útsetningu fyrir lópinavíri.</p> <p>Lópinavírþéttni: ↓ 30-40%</p> <p>Lópinavírþéttni: svipuð og lópinavír/rítonavír 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz</p>	<p>Þegar lópinavír/rítonavír er gefið samhliða efavírenz skal íhuga að auka skammtinn af lópinavír/rítonavír mjúkum hylkjum eða mixtúru um 33% (4 hylki ~6,5 ml tvisvar á dag í stað 3 hylki/5 ml tvisvar á dag). Þó skal gæta varúðar þar sem þessi skammtaaðlögun getur verið ófullnægjandi hjá sumum sjúklingum. Auka skal skammt á lópinavír/rítonavír töflum í 500/125 mg tvisvar á dag þegar það er gefið með efavírenz 600 mg einu sinni á dag. Sjá einnig rítonavír röð hér fyrir neðan.</p>
<p>Nelfínavír/Efavírenz</p> <p>(750 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Nelfínavír:</p> <p>AUC: ↑ 20% (↑ 8 til ↑ 34)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 33)</p> <p>Samsetningin þóldist almennt vel.</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.</p>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Rítónavír/Efavírenz (500 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	<p>Rítónavír:  Morgunn AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33)  Kvöld AUC: ↔  Morgunn C<sub>max</sub>: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38)  Kvöld C<sub>max</sub>: ↔  Morgunn C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)<sup>b</sup>  Kvöld C<sub>min</sub>: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavírenz:  AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)<sup>b</sup>  (hömlun á CYP-stjórnðu oxunarumbroti).</p> <p>Þegar efavírenz var gefið samhliða rítónavíri 500 mg eða 600 mg tvisvar daglega kom í ljós að lyfjasamsetningin þoldist ekki vel (t.d. komu fyrir sundi, ógleði, náladofi og hækkun á lifrarensímum). Fullnægjandi rannsóknaniðurstöður er varða þolanleika efavírenz samhliða lágskammta rítónavíri (100 mg einu sinni eða tvisvar á dag) liggja ekki fyrir.</p>	<p>Þegar nota á efavírenz með lágskammta rítónavíri, skal hafa í huga að tilfellum aukaverkana sem tengjast efavírenz getur fjölgað vegna hugsanlegra lyfhrifamilli verkana.</p>
Saquinavír/Rítónavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi til skammtaákvörðunar. Sjá einnig rítónavír röð hér fyrir ofan. Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz ásamt saquinavíri sem eina próteasahemli.
<b>CCR5 hemlar</b>		
Maravíroc/Efavírenz (100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	<p>Maravíroc:  AUC<sub>12</sub>: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51)  C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62)  Þéttni efavírenz ekki mæld, ekki er búist við áhrifum.</p>	<p>Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir maravíroc</p>

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>Hemlar á flutning við samþættingu strengja</b>		
Raltegravír/Efavírenz (400 mg einn stakur skammtur/-)	Raltegravír: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 örvin)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir raltegravír.
<b>Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) og bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</b>		
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) /Efavírenz	Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á milliverkunum efavírenz og núkleósíð bakritahemla (NRTI lyfja) öðrum en lamivúdín, zídóvúdín og tenófóvír dísóproxíl. Klínískt marktækar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem núkleósíð bakritahemlar (NRTI lyf) umbrotna eftir öðrum ferli en efavírenz og er því ólíklegt að um samkeppni sé að ræða um umbrottaensím og brottvarfsleiðir.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem notkun tveggja bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) reyndist ekki árangursrík hvað varðar öryggi og verkun er samhliða notkun efavírenz og annarra bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) lyfja ekki ráðlögð.
<b>Veirusýkingalyf við lifrabólgu C</b>		
Boceprevir/efavírenz (800 mg 3svar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavírenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A örvin – áhrif á boceprevir) *0-8 klst. Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhluftalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhluftalli.	Lægsta plasmabéttni boceprevirs lækkaði þegar það var gefið samhliða efavírenzi. Ekki hefur farið fram beint mat á klínískum afleiðingum sem þessi lækkun lægstu plasmabéttni boceprevirs leiddi til.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Telaprevir/efavírenz (1.125 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)	Telaprevir (miðað við 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34)% Efavírenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19)% (CYP3A örvun með efavírenz)	Ef efavírenz og telaprevir eru gefin samhliða, skal nota 1.125 mg af telaprevir á 8 klst. fresti.
Simeprevir/Efavírenz (150 mg einu sinni á sólarhring /600 mg einu sinni á sólarhring)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhutfalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhutfalli. (CYP3A4 ensím örvun)	Við samhliðagjöf simeprevirs og efavírenz minnkaði plasmabéttni simeprevirs marktækt vegna CYP3A örvunar af völdum efavírenz sem getur leitt til minni verkunar simeprevirs. Samhliða gjöf simeprevirs með efavírenz er ekki ráðlögð.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavírenz	Við samhliðagjöf sofosbuvirs/velpatasvirs og efavírenz minnkaði (um u.þ.b. 50%) altæk útsetning fyrir velpatasviri. Orsökinn fyrir áhrifunum á velpatasvir er CYP3A og CYP2B6 örvun af völdum efavírenz. Samhliðagjöf sofosbuvirs/velpatasvirs og efavírenz er ekki ráðlögð. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um sofosbuvir/velpatasvir.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	Samhliðagjöf velpatasvirs/sofosbuvirs/ voxilaprevirs og efavírenz er ekki ráðlögð, þar sem hún getur dregið úr styrk velpatasvirs og voxilaprevirs. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir.
Próteasahemlar: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavírenz	Ekki má nota efavírenz samhliða elbasviri/grazopreviri þar sem það getur leitt til minnkaðrar veirusvörunar við elbasviri/grazopreviri. Minnkunin stafar af minnkuðum styrk elbasvirs/grazoprevirs í plasma vegna CYP34A örvunar. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um elbasvir/grazoprevir.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samhliðagjöf glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz getur minnkað styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma verulega, sem leiðir til minnkaðrar verkunar. Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz er ekki ráðlögð. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um glecaprevir/pibrentasvir.
<b>Sýklalyf</b>		
Azitrómýcín/Efavírenz (600 mg í einum skammti/400 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.



Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Claritrómýcín/Efavírenz (500 mg q12h/400 mg einu sinni á dag)	Claritrómýcín: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Claritrómýcín 14-hýdroxý-umbrotsefni : AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 örvun) Þegar ósýktum sjálfboðaliðum var gefið efavírenz samhliða claritrómýcín fengu 46% þeirra útbrot.	Klínísk þýðing þessara breytinga á plasmabéttni claritrómýcíns er óljós. Íhuga á annan valkost í stað claritrómýcíns (t.d. azitrómýcín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Önnur makrólíðasýklalyf (t.d. erytrómýcín)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi til skammtaákvörðunar
<b>Lyf við mýkóbakteríum</b>		
Rífabútín/Efavírenz (300 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rífabútín: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 örvun)	Auka ætti daglegan skammt rífabútíns um 50% þegar það er gefið með efavírenzi. Íhuga á að tvöfalda rífabútín í meðferðaráætlunum þar sem rífabútín er gefið tvisvar eða þrisvar í viku ásamt efavírenz. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2).

Lyfið er ekki lengur með markaðsáhrif

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Rífampicín/Efavírenz (600 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6 örvun)	Þegar sjúklingar sem eru 50 kg eða þyngri taka efavírenz ásamt rífampicíni getur þurft að auka dagsskammt efavírenz í 800 mg á dag en þá jafnast hann á við 600 mg dagsskammt án rífampicíns. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir rífampicín þ.m.t. 600 mg.
<b>Sveppalyf</b>		
Ítrakónazól/Efavírenz (200 mg q12h/600 mg einu sinni á dag)	Ítrakónazól: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (minnkun á styrk ítrakónazóls: CYP3A4 örvun) Hýdroxýítrakónazól: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavírenz: Engar klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum.	Þar sem ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi ítrakónazól ætti að íhuga að nota aðra sveppalyfja meðferð.
Posakónazól/Efavírenz --/400 mg einu sinni á dag	Posakónazól: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G örvun)	Forðast ætti samhliða notkun posakónazól og efavírenz nema ávinningur fyrir sjúkling sé meiri en áhætta.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<p>Vorikónazól/Efavírenz (200 mg tvisvar á dag/400 mg einu sinni á dag)</p> <p>Vorikónazól/Efavírenz (400 mg tvisvar á dag/300 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Vorikónazól: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavírenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Vorikónazól: AUC: ↓ 7% (↓ 23 til ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1 til ↑ 53) * Efavírenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 til ↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔** *samanborið við 200 mg tvisvar á dag, eitt sér ** samanborið við 600 mg einu sinni á dag, eitt sér. (samkeppnishindri oxunarumbrota)</p>	<p>Þegar efavírenz er gefið samhliða vorikónazóli, skal viðhaldsskammtur vorikónazóls aukinn í 400 mg skammt tvisvar á dag og efavírenz skammtur minnkaður um 50%, þ.e. í 300 mg skammt einu sinni á dag. Þegar meðferð með vorikónazóli er stöðvuð, á að hverfa aftur að upphaflegum efavírenz skammti.</p>
<p>Flúkónazól/Efavírenz (200 mg einu sinni á dag/400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahlönd.</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin</p>
<p>Ketókónazól og önnur imidazól sveppalyf</p>	<p>Milliverkun ekki rannsökuð</p>	<p>Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar</p>
<b>Lyf við malaríu</b>		
<p>Artemeter/lumefantrín/ Efavírenz (20/120 mg tafla, 6 skammtar, hver með 4 töflum í 3 daga/600 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Dihýdróartemísínín: AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrín: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavírenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔ (CYP3A4 örvun)</p>	<p>Þar sem minnkuð þéttni artemeters, dihýdróartemísíníns eða lumefantríns getur leitt til þess að verkun gegn malaríu minnki skal gæta varúðar þegar efavírenz og artemeter/lumefantrín töflur eru gefnar samhliða.</p>
<p>Atóvakón og prógúaníl hýdroklóríð/Efavírenz (250/100 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á sólarhring)</p>	<p>Atóvakón: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61)</p> <p>Prógúaníl: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Forðast skal samhliða gjöf atóvakóns/prógúaníls og efavírenz.</p>

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>Ormalyf</b>		
Praziquantel/Efavírenz (stakur skammtur)	Praziquantel: AUC: ↓ 77%	Samhliða notkun efavírenz er ekki ráðlögð vegna marktækrar lækkunar á plasmabéttni praziquantels, með hættu á meðferðarbresti vegna aukinna umbrota í lifur fyrir tilstilli efavírenz. Ef þörf er á samsettri meðferð, skal ihuga að auka skammt praziquantels.
<b>SÝRULÆKKANDI LYF</b>		
Ál hýdroxíð-magnesíum hýdroxíð-símetikon sýrubindandi lyf/Efavírenz (30 ml stakur skammtur/400 mg stakur skammtur) Famótídín/Efavírenz (40 mg stakur skammtur/400 mg stakur skammtur)	Hvorki ál/magnesíumhýdroxíð sýrubindandi lyf né famótídín höfðu áhrif á frásog efavírenz.	Samhliða gjöf efavírenz og lyfja sem breyta sýrustigi í maga eru ekki líkleg til að hafa áhrif á frásog efavírenz.
<b>KVÍÐASTILLANDI LYF</b>		
Lorazepam/Efavírenz (2 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Þessar breytingar eru ekki taldar vera klínískt marktækar.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
<b>BLÓÐPYNNINGAR LYF</b>		
Warfarín/Efavírenz Acenokúmaról/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Efavírenz getur hugsanlega bæði aukið og minnkað plasmabéttni og áhrif warfaríns eða acenokúmaróls.	Gæti þurft skammtaaðlögun fyrir warfarín eða acenokúmaról.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>KRAMPASTILLANDI LYF</b>		
Karbamazepín/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavírenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (minnkun á þéttni karbamazepíns: CYP3A4 örvun; minnkun á þéttni efavírenz: CYP3A4 og CYP2B6 örvun) Hjá virka karbamazepín epoxíð umbrotsefninu var AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> óbreytt við jafnvægi (steady state). Samhliða gjafir hærri skammta af annað hvort efavírenz eða karbamazepíni hafa ekki verið rannsakaðar.	Ekki er hægt að ráðleggja um skammtastærð og því skal íhuga önnur krampastillandi lyf sem meðferðarkost. Fylgjast ætti með plásma gildum karbamazepíns reglulega.
Fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf, sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím, eru gefin ásamt efavírenz er hugsanlegt að plasmáþéttni þeirra lækki eða aukist.	Þegar efavírenz er gefið samhliða krampastillandi lyfi sem er hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím á að fylgjast reglulega með þéttni krampastillandi lyfsins.
Valpróínsýra/Efavírenz (250 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahlöndur efavírenz. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki séu marktæk klínísk áhrif á lyfjahlöndur valpróínsýru.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til floga.
Vigabatín/Efavírenz Gabapentín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum þar sem brotthvarf vigabatríns og gabapentíns er eingöngu óbreytt með þvagi og er ólíklegt að þau keppi um sömu umbrotaensím og brotthvarfsleiðir og efavírenz.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>PUNGLYNDISLYF</b>		
<b>Sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI lyf)</b>		
Sertralín/Efavírenz (50 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 örvun)	Haga ætti skammtaaukningu sertralíns eftir klínískri svörun. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Paroxetín/Efavírenz (20 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahlöf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Flúoxetín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsókuð. Þar sem flúoxetín hefur svipaðan umbrotaferil og paroxetín þ.e. öflug CYP2D6 hamlandi áhrif, er ekki búist við marktækum milliverkunum af völdum flúoxetíns.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
<b>Noradrenalín og dópamín endurupptökuhemill</b>		
Búprópíon/Efavírenz [150 mg stakur skammtur (forðalyf)/600 mg einu sinni á sólarhring]	Búprópíon AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hýdroxýbúprópíon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 örvun)	Aukning á búprópíon skammti skal ráðast af klínískri svörun en ekki skal gefa meira en ráðlagðan hámarksskammt af búprópíóni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
<b>ANDHISTAMÍN</b>		
Cetirizín/Efavírenz (10 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Cetirizín: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 til ↓ 30) Breytingarnar eru ekki taldar klínískt marktækar. Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahlöf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>HJARTA- OG ÆDALYF</b>		
<b>Kalsíumgangalokar</b>		
Diltíazem/Efavírenz (240 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	<p>Diltíazem:  AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79)  C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68)  C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75)  Desacetýl diltíazem:  AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69)  C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75)  N-mónódesmetýl diltíazem:  AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)  C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44)  C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)  Efavírenz:  AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18)  C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26)  (CYP3A4 örvun)  Aukningin á lyfjahvarfabreytum efavírenz er ekki talin klínískt marktæk.</p>	Skammtaaðlögun diltíazem skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir diltíazem). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Verapamíl, Felodipín, Nifedipín og Nicardipín	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar efavírenz er notað samtímis kalsíumgangaloka sem er ensímhvarfefni CYP3A4, er hugsanlegur möguleiki á lækkun í plasmabéttni kalsíumgangalokans.	Skammtaaðlögun kalsíumgangaloka skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir viðeigandi kalsíumgangaloka).
<b>BLÓÐFITULÆKKANDI LYF</b>		
<b>HMG Co-A redúktasahemlar</b>		
Atorvastatín/Efavírenz (10 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	<p>Atorvastatín:  AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50)  C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26)  2-hýdroxý atorvastatín:  AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23)  4-hýdroxý atorvastatín:  AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31)  C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51)  Heildar, virkir HMG Co-A redúktasahemlar:  AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41)  C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð atorvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Pravastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Pravastatín: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð pravastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Simvastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Simvastatín: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatín sýra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Heildar, virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 örvin) Samhliða gjöf efavírenz ásamt atorvastatíni, pravastatíni eða simvastatíni hafði hvorki áhrif á AUC fyrir efavírenz né C <sub>max</sub> gildi efavírenz.	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð simvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir simvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Rosuvastatin/Efavírenz	Milliverkanir eru ekki rannsakaðar. Rosuvastatin er útskilið að stórum hluta óbreytt í hægðum, því er ekki gert ráð fyrir milliverkun við efavírenz.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.

Lyfið er ekki lengur til staðar



Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>GETNAÐARVARNALYF MEÐ HORMÓNUM</b>		
<p>Til inntöku: Etinýlestradíól+Norgestímate/Efavírenz (0,035 mg+0,25 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Etinýlestradíól: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestrómin (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C<sub>max</sub>: ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levónorgestrel (virkt umbrots-efni): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (örvun á efnaskiptum) Efavírenz: milliverkun ekki klínískt marktæk. Ekki er vitað um klínísk mikilvægi þessara áhrifa.</p>	<p>Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).</p>
<p>Til inndælingar: Forða-medroxýprógesterón asetat (DMPA)/Efavírenz (150 mg i.m., stakur skammtur af DMPA)</p>	<p>Í 3ja mánaða rannsókn á milliverkunum sást ekki marktækur munur á lyfjahvarfafræðilegum kennistærðum MPA (medroxýprógesterón acetat) á milli þátttakenda sem fengu efavírenz andretróveiru meðferð og þátttakenda sem ekki fengu andretróveiru meðferð. Sambærilegar niðurstöður sást hjá öðrum rannsóknaraðilum, þó plasma þéttni MPA hafi verið breytilegri í seinni rannsókninni. Í báðum rannsóknunum hélst plasma þéttni prógesteróns hjá þátttakendum sem fengu efavírenz og DMPA lág í samræmi við bælingu á egglosi.</p>	<p>Vegna takmarkaðra fyrirliggjandi upplýsinga, skal nota örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).</p>

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Vefjalyf: Etónógestrel/Efavírenz	Búast má við minnkaðri útsetningu á etónógestrel (CYP3A4 örvun). Einstaka tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu um misbrest í getnaðarvörn með etónógestrel hjá efavírenz útsettum sjúklingum.	Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Ónæmisbælandi lyf sem eru umbrotin af CYP3A4 (þ.m.t. cíklósporín, takrólímus, sírólímus)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Gera má ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum (CYP3A4 virkjun). Ekki er gert ráð fyrir að þessi ónæmisbælandi lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir efavírenz.	Hugsanlega þarf skammtaaðlögun á ónæmisbælandi lyfjunum. Mælt er með því að gaumgæfilega sé fylgst með þéttni ónæmisbælandi lyfja í að minnsta kosti 2 vikur (þar til stöðugri þéttni er náð) þegar meðferð með efavírenz er hafin eða stöðvuð.
<b>VERKJALYF SEM EKKI ERU ÓPÍÓÍÐAR</b>		
Metamízól/Efavírenz	Sé metamízól, sem örvar umbrótsensím, þ.m.t. CYP2B6 og CYP3A4, gefið samhliða efavírenzi, getur það valdið minnkaðri þéttni efavírenz í plasma og þar með hugsanlega dregið úr klínískri verkun.	Þess vegna er ráðlagt að gæta varúðar þegar metamízól og efavírenz eru gefin samhliða; fylgjast á með klínískri svörun og/eða þéttni lyfjanna eftir því sem við á.
<b>ÓPÍÓÍÐAR</b>		
Metadón/Efavírenz (stöðugur viðhaldsskammtur, 35-100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 örvun) Rannsókn á HIV sýktum sprautufíklum sýndi að samtímis notkun efavírenz og metadóns leiddi til lækkunar á plasmáþéttni metadóns og fráhrarfseinkenni ópíata komu í ljós. Metadón skammturinn var aukinn að meðaltali um 22% til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.	Fordast skal samhliða gjöf með efavírenz vegna hættu á lengingu QTc bils (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhlíða gjöf ásamt efavírenz
Búprenorfín/naloxón/Efavírenz	Búprenorfín: AUC: ↓ 50% Norbúprenorfín: AUC: ↓ 71% Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Enginn sjúklingur sýndi fráhvarseinkenni þrátt fyrir minnkaða útsetningu á búprenorfíni Ekki er víst að þörf sé á skammtaaðlögun á búprenorfíni eða efavírenz þegar þessi lyf eru gefin samhlíða.

<sup>a</sup> 90% öryggisbil nema annað sé tekið fram.

<sup>b</sup> 95% öryggisbil.

Aðrar milliverkanir: Efavírenz binst ekki við kannabínóíðviðtaka. Tilkynnt hefur verið um fólks jákvæð próf í sumum skimunarprófum fyrir kannabínóíðum í þvagi hjá ósýktum og HIV-sýktum þátttakendum sem hafa fengið efavírenz. Í slíkum tilfellum er mælt með staðfestingu með sértækari aðferð eins og gas- og massagreiningu.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Hindrandi getnaðarvörn skal ávallt nota samhlíða öðrum getnaðarvörnum (t.d. getnaðarvarnartöflum eða öðrum hormónagetnaðarvörnum, sjá kafla 4.5). Þar sem efavírenz hefur langan helmingunartíma er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn í 12 vikur eftir að efavírenz meðferð er hætt.

##### Meðganga

Ekki má nota efavírenz á meðgöngu nema meðferðin sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Framkvæma verður þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með efavírenz er hafin (sjá kafla 5.3).

Borist hafa sjö afturvirkar tilkynningar um greiningar sem samræmast taugagangagöllum, þ.m.t. mengis- og mænuhauill (myelömeningocele), í öllum tilvikum hjá mæðrum sem voru útsettar fyrir efavírenzi (að undanskildum töflum sem innihalda fasta skammtasamsetningu af efavírenz) á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Greint hefur verið frá tveimur viðbótartilvikum (1 framvirkt og 1 afturvirkt) þ.m.t. tilvikum sem samræmast taugagangagöllum í tengslum við töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír dísóproxíl fúmarati. Orsakasamband milli þessara tilvika og notkunar efavírenz hefur ekki verið staðfest og samnefni er ekki þekktur. Þar sem taugagangagallar eiga sér stað á fyrstu 4 vikum fósturþroska (en þá lokast taugagöngin), myndi hugsanleg áhætta varða konur sem eru útsettar fyrir efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Frá og með júlí 2013 hafa borist framvirkar tilkynningar í gagnagrunn fyrir skráningu á notkun andretrovírylfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) um niðurstöður 904 þungana, hjá konum sem fengu meðferð með efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sem leiddu til fæðingar 766 lifandi barna. Greint var frá einu barni með taugagangagalla (neural tube defect) og tíðni og mynstur annarra fæðingargalla var svipað og hefur sést hjá börnum sem voru útsett fyrir meðferð sem innihélt ekki efavírenz, sem og hjá þeim sem voru í HIV-neikvæða samanburðarhópnum. Tíðni taugagangagalla hjá fólki almennt er á bilinu 0,5-1 tilfelli á hverjar 1.000 fæðingar lifandi barna.

Vanskapanir hafa sést á fósturum hjá öpum sem hafa fengið efavírenz (sjá kafla 5.3).

## Brjóstagjöf

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif efavírenz á nýbura/ungabörn. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með efavírenz stendur. Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

## Frjósemi

Áhrif efavírenz á frjósemi hjá karlkyns og kvenskyns rottum hafa aðeins verið metin við skammtastærðir sem valda almennri útsetningu fyrir lyfinu (systemic drug exposure) sem er jöfn eða minni en útsetning hjá mönnum sem fá ráðlagða skammta af efavírenz. Í þessum rannsóknum dró efavírenz ekki úr mökun eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenskyns rottum (skammtar allt að 100 mg/kg/tvisvar á dag), og hafði ekki áhrif á sæði eða afkvæmi hjá meðhöndluðum karlkyns rottum (skammtar allt að 200 mg/tvisvar á dag). Æxlunargeta afkvæma fæddra af kvenskyns rottum sem fengið höfðu efavírenz var óbreytt.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Efavírenz getur valdið svima, skertri einbeitingu og/eða svefnhöfga. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að forðast hugsanlega hættuleg verkefni svo sem akstur og notkun véla, verði þeir varir við fyrrgreind einkenni.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Efavírenz hefur verið rannsakað hjá rúmlega 9.000 sjúklingum. Í undirhópi 1.008 fullorðinna sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírenzi á dag samhliða próteasahemlum og/eða NRTI lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar sem a.m.k. voru miðlungsmiklar og komu fram hjá a.m.k. 5 % sjúklinga, eftirfarandi: Útbrot (11,6 %), svimi (8,5 %), ógleði (8,0 %), höfuðverkur (5,7 %) og þreyta (5,5 %). Mest áberandi aukaverkanirnar í tengslum við efavírenz voru útbrot og einkenni frá taugakerfi. Einkenni frá taugakerfi byrja vanalega fljótlega eftir upphaf meðferðar og batna oftast eftir 2-4 vikur. Alvarleg húðviðbrögð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt (erythema multiforme), geðrænar aukaverkanir þ.m.t. alvarlegt þunglyndi, sjálfsvíg og hegðun sem svipar til geðrofs og köst hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Gjöf efavírenz með fæðu getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4).

Langtíma öryggi meðferða sem innihéldu efavírenz var rannsakað í samanburðarrannsókn (006) þar sem sjúklingarnir fengu annaðhvort efavírenz + zidovúdín + lamivúdín (n = 412, miðgildi meðferðarlengdar 180 vikur), efavírenz + indinavír (n = 415, miðgildi meðferðarlengdar 102 vikur) eða indinavír + zidovúdín + lamivúdín (n = 401, miðgildi meðferðarlengdar 76 vikur). Í þessari rannsókn komu engin ný vandamál í ljós er varða öryggi efavírenz við langtímanotkun lyfsins.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru skráðar miðlungs alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir sem er að minnsta kosti hugsanlegt að tengist meðferðaráætluninni (að mati rannsóknarlækna) og greint er frá í klínískum rannsóknum á efavírenz í ráðlögðum skömmtum í samsettri meðferð (n = 1.008). Einnig eru skráðar aukaverkanir, með skáletrun, sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu í tengslum við samsettar andretróveirumeðferðir með efavírenz. Tíðni er skilgreind í eftirtöldum flokkum: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); eða koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

<b>Ónæmiskerfi</b>	
sjaldgæfar	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
algengar	Of há gildi þríglyseríða í blóði*
sjaldgæfar	Of há gildi kólesteróls í blóði*
<b>Geðræn vandamál</b>	
algengar	óeðlilegir draumar, kvíði, þunglyndi, svefnleysi*
sjaldgæfar	geðhrif, árásargirni, rugl, sæluvíma, ofskynjanir, oflæti, ofsóknarkennd (paranoia), <i>geðrof</i> †, sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugleiðingar, geðstjarfi*
mjög sjaldgæfar	<i>ranghugmyndir</i> ††, <i>hugsýki (neurosis)</i> ††, <i>sjálfsvíg</i> ††*
<b>Taugakerfi</b>	
algengar	<i>samhæfingar- og jafnvægistruflanir tengdar litla heila</i> ‡, athyglisbrestur (3,6%), svimi (8,5%), höfuðverkur (5,7%), svefnhöfgi (2,0%)*
sjaldgæfar	órói, minnisleysi, samhæfingarleysi (ataxia), óeðlileg samhæfing, krampar, afbrigðilegar hugsanir, <i>skjálfti</i> ‡
<b>Augu</b>	
sjaldgæfar	þokusýn
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
sjaldgæfar	<i>eyrnasúð</i> ‡, svimi (vertigo)
<b>Æðar</b>	
sjaldgæfar	<i>roði</i> †
<b>Meltingarfæri</b>	
algengar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst
sjaldgæfar	brísbólga
<b>Lifur og gall</b>	
algengar	hækkun á aspartat-amínótransferasa (AST)*, hækkun á alanín amínótransferasa (ALT)*, hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT)*
sjaldgæfar	bráð lifrabólga
mjög sjaldgæfar	<i>lifrabilun</i> ††*
<b>Húð og undirhúð</b>	
mjög algengar	útbrot (11,6%)*
algengar	kláði
sjaldgæfar	regnbogaróði, Stevens-Johnson heilkenni*
mjög sjaldgæfar	<i>ljósskinnþroti (photoallergic dermatitis)</i> ‡
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
algengar	þreyta

\* †, †† sjá nánari lýsingar í kaflanum c. Lýsing á völdum aukaverkunum.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

*Upplýsingar varðandi eftirlit eftir markaðssetningu*

‡ Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, tíðni var samt sem áður ákvörðuð með því að nota gögn frá 16 klínískum rannsóknum (n=3.969).

†† Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, en ekki tilkynntar sem lyfjatengdar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu efavíenz í 16 klínískum rannsóknum. Tíðniflokkunin á „mjög

sjaldgæfar“ var skilgreind samkvæmt viðmiðunarreglum fyrir samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) (útg. 2. sept 2009) byggt á áætluðum efri 95% öryggismörkum fyrir 0 tilfelli að gefnum fjölda þeirra sem meðhöndlaðir hafa verið með efavírenz í þessum klínísku rannsóknum (n=3.969).

### Útbrot

Í klínískum rannsóknum fengu 26 % sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírenzi húðútbrot, í samanburði við 17 % sjúklinga á samanburðarmeðferð. Húðútbrot voru talin vera í tengslum við meðferð hjá 18 % sjúklinga á efavírenz meðferð. Alvarleg útbrot komu fram hjá innan við 1 % sjúklinga á efavírenz meðferð og 1,7 % hættu á meðferðinni vegna útbrot. Tíðni regnbogaróðasóttar (erythema multiforme) og Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1 %.

Útbrot eru yfirleitt væg eða miðlungsmikil dröfnuörðuhúðútbrot (maculopapular) sem eiga sér stað á fyrstu tveimur vikunum í upphafi efavírenz meðferðar. Hjá flestum sjúklingum hverfa útbrotin innan mánaðar við áframhaldandi meðferð. Efavírenz meðferð er hægt að hefja að nýju hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferðinni vegna útbrot. Notkun viðeigandi andhistamína og/ eða barkstera er ráðlögð þegar efavírenz meðferð er hafin að nýju.

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð. Tilkynnt tíðni, aðallega byggð á átturvirkum niðurstöðum frá útgefnum rannsóknum, á endurteknum útbrotum í framhaldi af því að skipt er úr nevirapín meðferð í efavírenz meðferð, var á bilinu 13 % til 18 %, sem er samsvarandi tíðninni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með efavírenz í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).

### Geðræn einkenni

Alvarlegar geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Í rannsóknum var tíðni alvarlegra geðrænna aukaverkana eftirfarandi:

	Efavírenz (n=1.008)	Viðmið (n=635)
- alvarlegt þunglyndi	1,6 %	0,6 %
- sjálfsvígshugleiðingar	0,6 %	0,3 %
- misheppnaðar sjálfsvígstilraunir	0,4 %	0 %
- ofbeldishneigð	0,4 %	0,3 %
- einkenni taugaveiklunar	0,4 %	0,3 %
- æðiseinkenni	0,1 %	0 %

Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir, og hjá þeim er tíðni ofangreindra einkenna á bilinu 0,3 % fyrir æðiseinkenni til 2,0 % fyrir bæði alvarlegt þunglyndi og sjálfsvígshugleiðingar. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af sjálfsvígum, ranghugmyndum, hegðun sem svipaði til geðrofs og geðstjarfa.

### Einkenni frá taugakerfi

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru eftirfarandi einkenni meðal algengra aukaverkana: svimi, svefnleysi, svefnhöfgi, einbeitingarskerðing og óeðlilegir draumar. Miðlungsmikilla eða mjög mikilla einkenna frá taugakerfi varð vart hjá 19 % sjúklinga (alvarlegar 2,0 %) í samanburði við 9 % (alvarlegar 1 %) sjúklinga á samanburðarmeðferð. Í klínískum rannsóknum hættu 2 % sjúklinga sem fengu efavírenz á meðferðinni vegna slíkra einkenna.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og hverfa yfirleitt aftur eftir fyrstu 2 - 4 vikurnar. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum var miðgildistími (median time) frá inntöku lyfsins þar til dæmigerð einkenni frá taugakerfi komu fram ein klst. og miðgildistími sem einkenni stóðu þrjár klukkustundir. Einkenni frá taugakerfi geta verið algengari þegar efavírenz er tekið samhliða máltíðum, hugsanlega vegna aukinnar þéttni efavírenz í plasma (sjá kafla 5.2). Sé lyfið

tekið inn fyrir svefn virðist það auka þol gagnvart þessum einkennum og er það því ráðlagt á fyrstu vikum meðferðar svo og hjá þeim sem hafa áframhaldandi einkenni frá taugakerfi (sjá kafla 4.2). Hvorki minnkun skammta né skipting dagsskammtarins hafa komið að gagni.

Greining á langtíma niðurstöðum sýndu að eftir 24 vikur í meðferð voru ný tilfelli einkenna í taugakerfinu, hjá sjúklingum í efavírenz meðferð, yfirleitt svipuð og hjá þeim sem voru í samanburðarhópnum.

#### *Lifrabílan*

Framvinda nokkurra þeirra tilfella lifrabílanar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, þar á meðal tilfella hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti, var mjög svæsin og leiddi í sumum tilfellum til lifrarigræðslu eða dauða.

#### *Ónæmisendurvirkjunarheilkenni*

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun af völdum einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólga). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

#### *Beindrep*

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### *Óeðlilegar niðurstöður blóð- og þvagrannsóknna*

Lifransím: Hækkar á AST og ALT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 3% af 1.008 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi (5 – 8% eftir langtíma meðferð í rannsókn 006). Svipaðar hækkar komu fram hjá sjúklingum á samanburðarmeðferð (5% eftir langtíma meðferð). Hækkar á GGT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 4% af þeim sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenz og 1,5 - 2% hjá sjúklingum í samanburðarmeðferð (7% sjúklinga í efavírenz meðferð og 3% sjúklinga í samanburðarmeðferð eftir langtíma meðferð). Einstaka tilfelli hækkana GGT hjá sjúklingum sem fengu efavírenz gæti stafað af ensím örvun. Í langtíma rannsókninni (006) var 1% brottfall í hvorum meðferðarhópi sökum lifrar- eða gallkvilla.

Amýlasi: í klínískri rannsókn sem samanstóð af 1.008 sjúklingum kom fram einkennalaus hækkun á þéttni amýlasi í sermi meira en 1,5 falt efri mörk þess sem eðlilegt telst hjá 10% af sjúklingum sem voru í meðferð með efavírenz og 6% hjá sjúklingum sem voru í meðferð með viðmiðunarlyfjum.

#### *Efnaskiptubreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Aukaverkanir hjá börnum reyndust almennt svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum. Oftar var greint frá útbrotum hjá börnum (59 af 182 (32%) sem meðhöndluð voru með efavírenzi) og voru þau oft meiri en hjá fullorðnum (greint var frá slæmum útbrotum hjá 6 af 182 (3,3%) barna). Íhuga mætti varnandi meðferð með viðeigandi andhistamínum áður en meðferð með efavírenzi er hafin hjá börnum.

## Aðrir sérstakir sjúklingahópar

*Lifransím hjá sjúklingum sem einnig eru smitaðir af lifrabólgu B eða C:* Í rannsóknarniðurstöðum úr langtíma rannsókn 006, voru 137 sjúklingar sem voru í meðferð sem innihélt efavírenz (miðgildi meðferðarlengdar var 68 vikur) og 84 sjúklingar í samanburðarmeðferð (miðgildi meðferðarlengdar var 56 vikur) mótefnajákvæðir fyrir lifrabólgu B (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka, „surface antigen positive“) og/eða lifrabólgu C (jákvæð prófun fyrir lifrabólgu C-mótefni, „hepatitis C antibody positive“). Hjá sýktum sjúklingum í rannsókn 006, urðu hækkanir á ASAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk hjá 13 % í efavírenz hópnum og 7 % í samanburðarhópnum og hækkanir á ALAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 20 % í efavírenz hópnum og 7 % í samanburðarhópnum. 3 % sjúklinga í efavírenz hópnum og 2 % sjúklinga í samanburðarhópnum hættu þátttöku sökum lifrarsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Nokkrir sjúklingar sem fyrir slysi tóku 600 mg tvisvar sama daginn hafa greint frá auknum einkennum frá taugakerfi. Hjá einum sjúklingi áttu ósjálfráðir vöðvasamdrættir sér stað.

Meðferð við ofskömmun efavírenz byggist á almennri stuðningsmeðferð, þ.á m. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Gefa má lyfjakol ef hugsanlega er um ófrásogað efavírenz að ræða. Sértekt mótefni gegn efavírenzi er ekki fyrir hendi. Þar sem efavírenz er að mestum hluta próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja svo mikið magn af lyfinu með blóðskilun, að það hafi þýðingu.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), bakritahemlar nema núkleósíð, ATC flokkur: J05A G03

#### Verkunarháttur

Efavírenz er HIV-1 bakritahemill, sem ekki er núkleósíð (NNRTI). Efavírenz er HIV-1 bakritahemill en ekki með samkeppni (non-competitive) og veldur ekki marktækri hömlun á HIV-2 bakritaensíminu eða DNA fjölliðunarensímum (polymerases) í frumum ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eða  $\delta$ ).

#### Raflífeðlishæði hjartans

Í opinni 3-tímabila, 3-meðferða víxlrannsókn með fastri röð með virku lyfi og lyfleysu voru áhrif efavírenz á QTc-bil metin hjá 58 heilbrigðum einstaklingum sem höfðu CYP2B6 fjölbreytni. Meðalgildi  $C_{max}$  fyrir efavírenz hjá einstaklingum með \*6/\*6 CYP2B6 arfgerð eftir gjöf 600 mg á sólarhring í 14 daga var 2,25-falt meðalgildi  $C_{max}$  miðað við einstaklinga með \*1/\*1 CYP2B6 arfgerð. Jákvæð tengsl milli þéttni efavírenz og lengingar á QTc-bili komu fram. Byggt á tengslunum þéttni-QTc var meðallenging á QTc-bili með efri mörk 90% öryggisbils 8,7 msek. og 11,3 msek. eftir 600 mg dagsskamta í 14 daga hjá einstaklingum með \*6/\*6 CYP2B6 arfgerð (sjá kafla 4.5).



## Verkun gegn veirum

Sú þéttni óbundins efavírenz sem þarf til að valda 90 til 95% hömlun á villigerð eða zidovúdín ónæmum einangruðum veirum úr rækt og úr sjúklingum, in vitro, var á bilinu 0,46 til 6,8 nM í lymphoblastoid frumulínum, einkjarna frumum úr blóði og átfrumu/einkjörnunga ræktunum.

### Ónæmi:

Verkun efavírenz í frumurækt gegn veiruafrigðum með nýjar amínósýrur á amínósýrustöðum 48, 108, 179, 181 eða 236 á bakritaensíminu og veiruafrigðum með nýjar amínósýrur á próteasanum, var svipuð og gegn villigerðar veiruafrigðum. Stakar amínósýrubreytingar sem ollu mestu ónæmi gegn efavírenzi í frumurækt eru breytingar á leucíni yfir í ísóleucín á amínósýrustað 100 (L100I, 17 til 22falt ónæmi) og lýsíní yfir í aspargín á amínósýrustað 103 (K103N, 18 til 33falt ónæmi). Meira en hundrafalt minna næmi var til staðar hjá HIV afbrigðum sem tjáðu K103N auk annarra amínósýrubreytinga á bakritaensíminu.

K103N var algengasta amínósýrubreytingin á bakritaensíminu hjá veirum einangruðum úr sjúklingum sem urðu fyrir marktækri aukningu á veirumagni meðan klínískar rannsóknir á notkun efavírenz samhliða indinavíri eða zidovúdíní + lamivúdíní stóðu yfir. Þessi stökkbreyting kom fram hjá 90% þeirra sjúklinga sem fengu efavírenz meðferð sem brást. Amínósýrubreytingar á bakritaensíminu á amínósýrustöðum 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eða 225 áttu sér einnig stað, en tíðni þeirra var lægri og þær urðu oft aðeins samhliða K103N. Mynstur amínósýrubreytinga í afturvirka bakritaensíminu sem tengdust ónæmi gegn efavírenzi var óháð öðrum andretróveirulyfjum sem notuð voru samhliða efavírenzi.

### Krossónæmi

Krossónæmismynstur efavírenz, nevirapíns og delavírdíns í frumurækt sýndi að K103N amínósýrubreytingin veldur minnkuðu næmi allra þriggja NNRTI lyfjanna. Tvö af þremur delavíridín ónæmum klínískum afbrigðum sem rannsökuð voru, höfðu krossónæmi gegn efavírenzi og höfðu orðið fyrir K103N breytingunni. Þriðja einangraða afbrigðið hafði breytingu á amínósýrustað 236 á bakritaensíminu og ekki var um krossónæmi fyrir efavírenzi að ræða.

Einangraðar veirur úr einkjarnafrumum úr blóði sjúklinga sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á efavírenzi og höfðu einkenni um að meðferðin væri að bregðast (aukið veirumagn) voru metnar m.t.t. næmni fyrir NNRTI lyfjum. Þrettán einangraðir veirustofnar sem áður höfðu verið skilgreindir sem efavírenz ónæmir, voru einnig ónæmir fyrir nevirapíni og delavírdíní. Fimm þessara NNRTI ónæmu einangruðu veirustofna höfðu K103N breytingu á amínósýrustað 108 (V108I) í bakritaensíminu úr valíni yfir í ísóleucín. Þrjú af veirustofnunum sem voru einangraðir frá sjúklingum þar sem meðferðin brást reyndust vera næmir fyrir efavírenzi í frumuræktun og einnig fyrir nevirapíni og delavíridíní.

Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla eru litlar þar sem um mismunandi ensím er að ræða. Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og NRTI lyfja eru einnig litlar en þar er um mismunandi bindistaði að ræða svo og annan verkunarhátt.

### Klínísk virkni

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað með samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. með CD4 frumufjöldi < 50 frumur/mm<sup>3</sup>, og ekki heldur hjá sjúklingum sem áður hafa fengið próteasahemla eða NNRTI lyf. Klínísk reynsla úr samanburðarrannsóknum með lyfjasamsetningar sem innihalda didanósín og/eða zalcitabín er takmörkuð.

Tvær samanburðarrannsóknir (006 og ACTG 364) sem stóðu í u.þ.b. eitt ár, þar sem efavírenz var gefið samhliða NRTI lyfjum og/eða próteasahemlum, hafa sýnt að veirumagn fer undir mælanleg mörk og CD4 eitilfrumufjöldi eykst hjá HIV sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð gegn retróveirum og þeim sem hafa fengið meðferð með NRTI lyfjum. Rannsókn 020 sýndi svipaða virkni, á 24 vikna tímabili, hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með NRTI lyfjum. Í þessum rannsóknum var efavírenz skammturinn 600 mg einu sinni á dag, en indinavír skammturinn var

1.000 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið samhliða efavírenzi og 800 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið án efavírenz. Nelfinavír skammturinn var 750 mg þrisvar sinnum á dag. Staðlaðir skammtar af NRTI lyfjum voru gefnir á 12 klst. fresti í öllum rannsóknunum.

Rannsókn 006, var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem efavírenz + zidovúdín + lamivúdín eða efavírenz + indinavír var borið saman við indinavír + zidovúdín + lamivúdín hjá 1.266 sjúklingum sem máttu ekki hafa fengið efavírenz-, lamivúdín-, NNRTI-, og próteasahemla áður. Meðal fjöldi CD4 frumna á grunnlínu var 341 frumur/mm<sup>3</sup> og meðal HIV-RNA á grunnlínu voru 60.250 eintök/ml. Niðurstöður um virkni úr rannsókn 006, hjá 614 sjúklingum sem höfðu verið að minnsta kosti 48 vikur í rannsókninni, eru gefnar upp í töflu 3. Í greiningu á svörum sjúklinga við meðferðinni (greiningin gerir ráð fyrir því að ef meðferð er hætt jafngildi það því að meðferð hafi brugðist (non completer equals failure analysis: NC = F)) voru sjúklingar sem hættu í rannsókninni af einhverjum ástæðum og einnig sjúklingar sem vantaði mælingu á HIV-RNA taldir hafa HIV-RNA yfir 50 eða yfir 400 eintök/ml á þeim tíma sem mælingar vantaði, ef næst á undan eða eftir var mæling þar sem magn veirunnar var yfir mælanlegum mörkum.

**Tafla 3: Niðurstöður um virkni í rannsókn 006**

		Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F) <sup>a</sup> HIV-RNA í plasma		Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi frumur/mm <sup>3</sup> (S.E.M.) <sup>c</sup>
		< 400 eintök/ml (95% C.I.) <sup>b</sup>	< 50 eintök/ml (95% C.I.) <sup>b</sup>	
Meðferð <sup>d</sup>	n	48 vikur	48 vikur	48 vikur
EFV +	202	67%	62%	187
ZDV + 3TC		(60%, 73%)	(55%, 69%)	(11,8)
EFV + IDV	206	54%	48%	177
		(47%, 61%)	(41%, 55%)	(11,3)
IDV +	206	45%	40%	153
ZDV + 3TC		(38%, 52%)	(34%, 47%)	(12,3)

<sup>a</sup> NC = F, ekki lokið = meðferð hefur brugðist

<sup>b</sup> C.I., öryggisbil

<sup>c</sup> S.E.M., staðalvilla meðalgildis

<sup>d</sup> Efavírenz; ZDV, zidovúdín; 3TC, lamivúdín; IDV, indinavír

Langtíma niðurstöður eftir 168 vikur í rannsókn 006 (160 sjúklingar á efavírenz + indinavír meðferð, 196 sjúklingar á efavírenz + zidovúdín + lamivúdín meðferð og 127 sjúklingar á indinavír + zidovúdín + lamivúdín meðferð luku rannsókninni) benda til varanleika svörunar þegar mið er tekið af hlutfalli sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml, HIV RNA < 50 eintök/ml og þegar mið er tekið af meðalbreytingu á fjölda CD4 frumna á grunnlínu.

Niðurstöður um virkni fyrir rannsóknir ACTG 364 og 020 er að finna í töflu 4. Í ACTG 364 rannsókninni voru 196 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Í rannsókn 020 voru 327 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Læknum var heimilt að breyta NRTI meðferð sjúklinganna við upphaf rannsóknarinnar. Svarhlutfall var hæst hjá sjúklingum sem breyttu um NRTI lyf.

**Tafla 4: Niðurstöður um virkni í rannsóknum ACTG 364 og 020**

Rannsókn nr./ Meðferð <sup>b</sup>	Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA í plasma					Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi	
	N	%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I.)	frumur/ mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Rannsókn ACTG 364			< 500 eintök/ml		< 50 eintök/ml		
48 vikur							
EFV + NFV + NRTI-lyf	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-lyf	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-lyf	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Rannsókn 020			< 400 eintök/ml		< 50 eintök/ml		
24 vikur							
EFV + IDV + NRTI-lyf	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-lyf	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, ekki lokið = meðferð hefur brugðist.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavír; NRTI, nukleósíð bakritahemlar; NFV, nefinavír.

<sup>c</sup> C.I., öryggisbil fyrir hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð

<sup>d</sup> S.E.M., staðalvilla meðalgildis.

---, ekki framkvæmd.

## Börn

Rannsókn AI266922 var opin rannsókn þar sem lyfjahlöfð, öryggi, þol og veiruhamlandi virkni SUSTIVA var metið hjá börnum í samsettri meðferð með dítanosíni og emtrísítabíni, bæði hjá þeim sem aldrei höfðu fengið og þeim sem þegar höfðu fengið lyf gegn retróveirum. Þrjátíu og sjö sjúklingar á aldrinum 3 mánaða til 6 ára (miðgildi 0,7 ár) voru meðhöndlaðir með SUSTIVA. Við grunnildi var plasmamiðgildi HIV-1 RNA 5,88 log<sub>10</sub> eintök/ml, miðgildi frumufjölda CD4+ 1.144 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundraðshluta CD4+ var 25%. Miðgildi meðferðartíma rannsóknar var 132 vikur, 27% sjúklinga hættu þátttöku fyrir 48. viku. Samkvæmt ITT-greiningu var heildarhlutfall sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og <50 eintök/ml í 48. viku 57% (21/37) og 46% (17/37), í þessari röð. Miðgildi fjölgunar frá grunnildi við CD4+ frumutalningu í 48. viku var 215 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundraðshluta fjölgunar CD4+ var 6%.

Rannsókn PACTG 1021 var opin rannsókn þar sem lyfjahlöfð, öryggi, þol og veiruhamlandi virkni SUSTIVA var metið hjá börnum í samsettri meðferð með dítanosíni og emtrísítabíni, sem aldrei höfðu fengið lyf gegn retróveirum. Fjörutíu og þrjár sjúklingar á aldrinum 3 mánaða til 21 árs (miðgildi 9,6 ár) fengu SUSTIVA. Við grunnildi var plasmamiðgildi HIV-1 RNA 4,8 log<sub>10</sub> eintök/ml, miðgildi frumufjölda CD4+ 367 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundraðshluta CD4+ var 18%. Miðgildi meðferðartíma rannsóknar var 181 vika, 16% sjúklinga hættu þátttöku fyrir 48. viku. Samkvæmt ITT-greiningu var heildarhlutfall sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og <50 eintök/ml í 48. viku 77% (33/43) og 70% (30/43), í þessari röð. Miðgildi fjölgunar frá grunnildi við CD4+ frumutalningu í 48. viku meðferðar var 238 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundraðshluta fjölgunar CD4+ var 13%.

Rannsókn PACTG 382 var opin rannsókn þar sem lyfjahlöfð, öryggi, þol og veiruhamlandi virkni SUSTIVA var metið hjá börnum í samsettri meðferð með nefinavíri og NRTI, bæði hjá þeim sem aldrei höfðu fengið og þeim sem þegar höfðu fengið NRTI. Eitthundrað og tveir sjúklingar á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (miðgildi 5,7 ár) voru meðhöndlaðir með SUSTIVA. Áttatíu og sjö prósent sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með lyfi gegn retróveirum. Við grunnildi var plasmamiðgildi HIV-1 RNA 4,57 log<sub>10</sub> eintök/ml, miðgildi frumufjölda CD4+ 755 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundraðshluta CD4+ var 30%. Miðgildi meðferðartíma rannsóknar var 118 vikur, 25% sjúklinga hættu þátttöku fyrir 48. viku. Samkvæmt ITT-greiningu var heildarhlutfall sjúklinga með HIV RNA

<400 eintök/ml og <50 eintök/ml í 48. viku 57% (58/102) og 43% (44/102), í þessari röð. Miðgildi fjölgunar frá grunnildi við CD4+ frumutalningu í 48. viku meðferðar var 128 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundraðshluta fjölgunar CD4+ var 5%.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Frásög

Hámarksplasmabéttni efavírenz, 1,6 - 9,1 míkróm var náð 5 klst. eftir inntöku stakra 100 mg til 1.600 mg skammta sem gefnir voru heilbrigðum sjálfbodaliðum. Skammtaháð aukning á C<sub>max</sub> og AUC átti sér stað af skömmtum allt að 1.600 mg, en aukningin var minni en sem samsvaraði aukningu skammta sem bendir til þess að frásög sé minnkað við stærri skammta. Sá tími sem tók að ná hámarksplasmabéttni (3 - 5 klst.) breyttist ekki við endurtekna skammta og náði plasmabéttinn jafnvægi á 6 - 7 dögum.

Hjá HIV sýktum sjúklingum voru meðalgildi C<sub>max</sub>, meðalgildi C<sub>min</sub> og meðalgildi AUC línuleg við jafnvægi, þegar gefnir voru 200 mg, 400 mg og 600 mg skammtar einu sinni á dag. Hjá 35 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag, var meðalgildi C<sub>max</sub> við jafnvægi 12,9 ± 3,7 míkróm (29%) [meðalgildi ± S.D. (% C.V.)], og meðalgildi C<sub>min</sub> var 5,6 míkróm ± 3,2 míkróm (57%) og AUC var 184 ± 73 míkróm·klst (40%).

### Fæðuáhrif

Aðgengi eins staks 600 mg skammts af efavírenzi í hörðum hylkjum hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum jókst um 22% þegar efavírenz var gefið með fituríkri máltíð og um 17% þegar efavírenz var gefið með eðlilega samsettri máltíð miðað við aðgengi 600 mg skammts sem gefinn var á fastandi maga (sjá kafla 4.4).

### Aðgengi innihalds harðra hylkja sem blandað hefur verið við fæðu

Hjá heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum var AUC fyrir efavírenz, sem gefið var þannig að innihaldi þriggja 200 mg harðra hylkja var blandað saman við 2 teskeiðar af tiltekinni fæðu (eplamauki, vínberjahlaupi, jógúrt eða ungbarnamjólkurblöndu), jafngilt AUC fyrir efavírenz eftir inntöku órofinna hylkja sem tekin voru á fastandi maga.

### Dreifing

Efavírenz er að mestu leyti bundið plasmapróteinum í mönnum (u.þ.b. 99,5 - 99,75%), aðallega albúminu. Hjá HIV sýktum sjúklingum (fjöldi = 9) sem fengu 200 til 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag í a.m.k. mánuð, var béttni þess í heila- og mænuvökva frá 0,26% til 1,19% (meðaltal 0,69%) af plasmabéttni þess. Þetta hlutfall er u.þ.b. þrefalt hærra en hlutfall óbundins hluta efavírenz í plasma.

### Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og in vitro rannsóknir á lifrarmíkrósómum úr mönnum hafa sýnt að efavírenz umbrotar fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450 ferlisins yfir í hýdroxýleruð umbrotsefni með eftirfarandi glúkúróníð-tengingu þessara hýdroxýleruðu umbrotsefna. Þessi umbrotsefni eru í grundvallaratriðum óvirk gegn HIV-1. In vitro rannsóknirnar benda til þess að efavírenz umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2B6 ísóensímanna og að það hamli P450 ísóensímum 2C9, 2C19 og 3A4. Í in vitro rannsóknum hamlaði efavírenz ekki CYP2E1 og hamlaði CYP2D6 og CYP1A2 aðeins þegar styrkur þess var mun meiri en hann er við klínískar aðstæður.

Efavírenz í plasma getur verið meira hjá sjúklingum með arfhreinan G516T erfðabreytileika af CYP2B6 ísóensíminu. Klínískt mikilvægi þessarra áhrifa er óþekkt, þó er ekki hægt að útiloka hugsanlega aukningu á tíðni og alvarleika efavírenztengdra aukaverkana.

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz örvar CYP3A4 og CYP2B6, og veldur þannig örvun á eigin umbroti sem getur haft klíníska þýðingu hjá sumum sjúklingum. Í heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf endurtekinna 200 mg – 400 mg skammta, einu sinni á dag í 10 daga, til minni uppsöfnunar en búist var við (22 – 42% minni) og styttri helmingunartíma miðað við stakan skammt (sjá fyrir neðan). Einnig hefur verið sýnt fram á að efavírenz örvar UGT1A1. Útsetning fyrir raltegravíri (hvarfefni UGT1A1) minnkar þegar efavírenz er fyrir hendi (sjá kafla 4.5, töflu 2).

Enda þótt rannsóknir *in vitro* gefi til kynna að efavírenz hamli CYP2C9 og CYP2C19, hafa skýrslur verið mótsagnakenndar, þ.e. bæði hefur verið greint frá minnkun og aukningu á útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma, þegar þau voru gefin samhliða efavírenz *in vivo*. Hrein áhrif við samhliða notkun eru ekki ljós.

### Brotthvarf

Efavírenz hefur tiltölulega langan lokahelmingunartíma, a.m.k. 52 klukkustundir eftir einn stakan skammt og 40 – 55 klukkustundir eftir endurtekna skammta. Um það bil 14 – 34% af geislamerktum skammti af efavírenzi skildist út með þvagi og innan við 1% af skammtinum skildist út sem óbreytt efavírenz í þvagi.

### Skerðing á lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem stakur skammtur efavírenz var gefinn, var helmingunartíminn tvöfalt lengri hjá þeim eina sjúklingi, af þeim sem rannsakaðir voru, sem hafði verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class C), sem sýnir að mun meiri uppsöfnun lyfsins er hugsanleg. Í rannsókn þar sem margir skammtar voru gefnir sást ekki marktækur munur á lyfjahvörfum efavírenz hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class A), miðað við samanburðarhóp. Ekki voru nægileg gögn til að skera úr um hvort miðlungs eða verulega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh Class B eða C) hefur áhrif á lyfjahvörf efavírenz.

### Kyn, kynþáttur, aldraðir

Þrátt fyrir að takmarkaðar upplýsingar bendi til þess að áhrif efavírenz verði meiri hjá konum, Asíubúum og íbúum Kyrrahafseyja, virðast þessir hópar ekki þola efavírenz verr. Rannsóknir á lyfjahvörfum efavírenz hjá öldruðum hafa ekki verið gerðar.

### Börn

Spáð var fyrir um lyfjavarfabreytur efavírenz við jafnvægi hjá börnum með því að beita líkani fyrir lyfjahvörf hjá tilteknu þýði og eru niðurstöðurnar dregnar saman í töflu 5 í þyngdarflokkum sem samsvara ráðlögðum skömmtum.

**Tafla 5: Spá um lyfjahvörf efavírenz (hylki/hylkisdreifing) við jafnvægi hjá HIV-sýktum börnum**

Líkamsþyngd	Skammtur	Meðaltal AUC <sub>(0-24)</sub> µm·h	Meðaltal C <sub>max</sub> µg/ml	Meðaltal C <sub>max</sub> µg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
<40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Efavírenz olli ekki stökkbreytingum eða sundrun litninga í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðaefni.

Efavírenz veldur fósturvisnun (foetal resorptions) hjá rottum. Vanskapanir áttu sér stað hjá 3 af 20 fóstur/nýburum cynomolgus apa sem fengu efavírenz skammta sem ollu plasmaþéttni sem er sambærileg við þéttni hjá mönnum. Heilaleysi (anencephaly) og meðfædd eíneygð (unilateral anophthalmia) ásamt tungustækkun áttu sér stað hjá einu fóstri, örsmá augu (microphthalmia) hjá öðru og klofinn gómur hjá því þriðja. Engar vanskapanir urðu á fóstur hjá rottum og kaninum sem fengu efavírenz meðferð.

Gallvegastækkun vegna frumfjölgunar átti sér stað hjá cynomolgus öpum sem fengu efavírenz í  $\geq 1$  ár í skömmtum sem gáfu AUC meðalgildi sem var u.þ.b. tvisvar sinnum hærra en hjá mönnum sem fá ráðlagðan skammt. Einkenni gallvegastækkunar gengu til baka þegar meðferð var hætt. Bandvefsmýndun í gallvegum hefur komið fram hjá rottum. Krampi, sem ekki var viðvarandi (non-sustained), kom fram hjá nokkrum öpum sem fengu efavírenz í  $\geq 1$  ár og fengu skammta sem leiddu til AUC gilda sem voru 4 til 13 sinnum hærri en hjá mönnum sem fengu ráðlagðan dagsskammt (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndu aukna tíðni lifrar- og lungnaæxla hjá kvenmúsum en ekki hjá karlmúsum. Gangur æxlismyndunar og hugsanleg þýðing hennar hjá mönnum eru ekki þekkt.

Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram þegar krabbameinsvaldandi áhrif voru rannsökuð í karlmúsum og karl- og kvenrottum. Þó svo að möguleikar á krabbameinsmyndun hjá mönnum séu ekki þekktir, gefa þessar niðurstöður til kynna að læknisfræðilegur ávinningur efavírenz vegi þyngra en hugsanleg krabbameinsmyndun hjá mönnum.

## 6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

### 6.1 Hjálparefni

#### SUSTIVA 50 mg hörð hylki

Hylkiskjarni: Natríumlaurýlsúlfat, Laktósaeinhýdrat, Magnesíumsterat, Natríumglýkólatsterkja.

Hylkisskel: Gelatín, Natríumlaurýlsúlfat, Gult járnoxíð (E172), Títantvíoxíð (E171), Kísiltvíoxíð (E551).

Prentblek: Karmín (E120), Indigotín (E132), Títantvíoxíð (E171)

#### SUSTIVA 100 mg hörð hylki

Hylkiskjarni, Natríumlaurýlsúlfat, Laktósaeinhýdrat, Magnesíumsterat, Natríumglýkólatsterkja.

Hylkisskel: Gelatín, Natríumlaurýlsúlfat, Títantvíoxíð (E171), Kísiltvíoxíð (E551).

Prentblek: Karmín (E120), Indigotín (E132), Títantvíoxíð (E171).

#### SUSTIVA 200 mg hörð hylki

Hylkiskjarni: Natríumlaurýlsúlfat, Laktósaeinhýdrat, Magnesíumsterat, Natríumglýkólatsterkja

Hylkisskel: Gelatín, Natríumlaurýlsúlfat, Gult járnoxíð (E172), Kísiltvíoxíð (E551).

Prentblek: Karmín (E120), Indigotín (E132), Títantvíoxíð (E171)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

SUSTIVA 50 mg hörð hylki  
SUSTIVA 100 mg hörð hylki  
3 ár.

SUSTIVA 200 mg hörð hylki  
Glös: 3 ár.  
Þynnupakkning: 2 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

SUSTIVA 50 mg hörð hylki  
HDPE glas með pólýprópýlen loki með barnalæsingu. Hver askja inniheldur 1 glas með 30 hörðum hylkjum.

SUSTIVA 100 mg hörð hylki  
HDPE glas með pólýprópýlen loki með barnalæsingu. Hver askja inniheldur 1 glas með 30 hörðum hylkjum.

SUSTIVA 200 mg hörð hylki  
HDPE glas með pólýprópýlen loki með barnalæsingu. Hver askja inniheldur 1 glas með 90 hörðum hylkjum.  
Pakkar sem innihalda 42 x 1 hart hylki í ál/PVC rifgötuðum, stakskammtaþynnum.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun

Gefa má sjúklingum sem eru að minnsta kosti 3 mánaða og vega að minnsta kosti 3,5 kg sem eiga erfitt með að gleypa hylki, innihald hylkisins með litlu magni (1-2 teskeiðar) af fæðu með hylkisdreifingaraðferð við lyfjagjöf. Leiðbeina þarf sjúklingum og umönnunaraðilum að opna hylkið varlega til að koma í veg fyrir að innihaldið hellist niður eða dreifist út í loftið. Mælt er með að hylkinu sé haldið og hettan látin snúa upp, hún er síðan dregin af bol hylkisins og innihaldinu er síðan blandað út fæðu í litlu íláti. Blönduna á að gefa eins fljótt og auðið er og ekki síðar en 30 mínútum eftir blöndun. Þegar efavirenz-fæðublandan hefur verið gefin, á að bæta litlu viðbótarmagni (1-2 teskeiðar) af fæðu út í tóma blöndunarílátið og hræra síðan saman til þess að ná því afgangslýfi sem kann að vera eftir og gefa sjúklingnum. Ekki má neyta viðbótarfæðu í allt að 2 klukkustundir eftir inntöku efavirenz.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/110/001-004

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 maí 1999.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23 apríl 2014.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## 1. HEITI LYFS

SUSTIVA 600 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 249,6 mg af laktósa (sem einhýdrati).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Dökkuglar, hylkisлага, áletraðar “SUSTIVA” á báðum hliðum.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

SUSTIVA er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum til meðferðar á HIV-1 sýktum fullorðnum, unglingum og börnum 3 mánaða og eldri og sem vega að minnsta kosti 3,5 kg.

Fullnægjandi rannsóknir á SUSTIVA hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. sjúklingum með CD4 frumufjölda < 50 frumur/mm<sup>3</sup>, og í þeim tilvikum þar sem meðferð með próteasahemlum hefur brugðist, hafa ekki verið gerðar. Þó að krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla hafi ekki verið staðfest, eru ófullnægjandi upplýsingar fyrir hendi um árangur af notkun samsettra meðferða sem byggjast á próteasahemlum, eftir að samsett meðferð með SUSTIVA hefur brugðist.

Fyrir samantekt á klínískum upplýsingum og upplýsingum um lyfhrif, sjá kafla 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV sýkingar.

#### Skammtar

Efavírenz/verður að gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.5).

Til þess að auka þol gegn aukaverkunum á taugakerfið, er mælt með því að lyfið sé tekið inn fyrir svefn (sjá kafla 4.8).

*Fullorðnir og unglingar yfir 40 kg*

Ráðlagður skammtur af efavírenzi í samsettri meðferð með núdeósíð hliðstæðu bakritahemlum (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: NRTI) með eða án próteasahemils (sjá kafla 4.5) er 600 mg til inntöku, einu sinni á dag.

## Skammtaæðlögun

Ef efavírenz er notað samhliða voríkónazóli, skal auka viðhaldsskammt voríkónazóls í 400 mg, gefið á 12 klst. fresti og efavírenz skammtinn skal minnka um 50%, þ.e.a.s. í 300 mg einu sinni á dag. Þegar meðferð með voríkónazóli er stöðvuð, á að gefa aftur upphaflega skammtinn af efavírenzi (sjá kafla 4.5)

Ef efavírenz er notað samhliða rífampicíni hjá sjúklingum sem eru 50 kg eða þyngri, skal íhuga að auka efavírenz skammtinn í 800 mg/dag (sjá kafla 4.5).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahlöf efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1 % af efavírenz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað efavírenz ættu að vera í lágmarki (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Sjúklingum með væga lifrarsjúkdóma má gefa þann efavírenz skammt sem venjulega er mælt með. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun efavírenz hjá börnum yngri en 3 mánaða, eða börnum sem veiga minna en 3,5 kíló. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Mælt er með því að efavírenz sé tekið á tómann maga. Aukinn styrkleiki efavírenz sem hefur mælst eftir inntöku efavírenz með mat getur leytt til aukningar á tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class C) (sjá kafla 5.2).

Gjöf samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, triazólami, pímozíði, bepridíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlrgonóvíni) þar sem efavírenz keppir um CYP3A4 og gæti það leitt til seinkunar á umbroti og hugsanlega valdið alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum [til dæmis hjartsláttaróreglu, langvinnri sljóvgun eða öndunarbælingu] (sjá kafla 4.5).

Gjöf samhliða elbasvíri og grazoprevíri vegna möguleikans á að styrkur elbasvírs og grazoprevírs í plasma lækki verulegasjá kafla 4.5).

Jurtablöndur sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*) þar sem þær geta leitt til þess að styrkur efavírenz í plasma lækki og að lækningaleg verkun þess minnki (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með:

- fjölskyldusögu um skyndidauða eða meðfædda lengingu á QTc bili á hjartarafriti eða með einhvert annað klínískt ástand sem þekkt er að lengi QTc bilið.
- sögu um taktruflanir með einkennum eða klínískt mikilvægan hægtakt eða með hjartabilun sem fylgir minnkað útfallsbrot vinstra slegils.

- verulegar truflanir á blóðsaltajafnvægi t.d. blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun.

Sjúklingar sem taka lyf sem vitað er að lengja QTc bilið

Þessi lyf eru m.a.:

- lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III,
- geðrofslyf, þunglyndislyf,
- ákveðin sýklalyf þ.á m. sum lyf í eftirfarandi flokkum: makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól og tríazól sveppasýkingalyf,
- ákveðin andhistamínlyf sem ekki eru slævandi (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flecainid,
- ákveðin lyf við malaríu,
- metadón.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Efavírenz má ekki gefa eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu og ekki má bæta því einu sér við meðferð sem ekki ber árangur. Ónæmi veira myndast fljótt þegar efavírenz er gefið eitt sér. Þegar andretróveirulyf eru valin til notkunar samhliða efavírenzi skal hafa hugsanlegt krossónæmi í huga (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz og töflu sem inniheldur ákveðna samsetningu af efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír dísóproxíl fúmarati nema þörf sé á skammtaaðlögun (t.d. með rífampicíní).

Ekki er mælt með samhliða notkun sofosbuvirs/velpatasvirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun velpatasvirs/sofosbuvirs/voxilaprevirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz getur dregið verulega úr styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma sem leiðir til skertrar virkni. Ekki er mælt með samhliðanotkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.5).

Varðandi ávísun lyfja til notkunar samhliða efavírenz er læknum bent á samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Ef gjöf lyfs gegn retróveirum, í samsettri meðferð, er hætt vegna gruns um óþol, skal íhuga alvarlega að hætta gjöf allra andretróveirulyfja samtímis. Hefja skal gjöf andretróveirulyfjanna samtímis að nýju þegar óþolseinkenni hafa gengið yfir. Tímabundin gjöf með einu lyfi og gjöf lyfja hvers á eftir öðru þegar lyfjagjöf er hafin að nýju, er ekki ráðlögð vegna aukinnar tilhneigingar til myndunar ónæmra veira.

#### Útbrot

Væg til miðlungsmikil útbrot hafa verið skráð í klínískum rannsóknum á efavírenzi og hafa þau yfirleitt horfið við áframhaldandi meðferð. Viðeigandi andhistamín og/eða barksterar geta aukið þol og flýtt fyrir hjöðnun útbrotanna. Veruleg útbrot með blöðrumyndun, flögnun eða sármyndun í tengslum við þau hefur verið skráð hjá minna en 1% sjúklinga á efavírenz meðferð. Tíðni regnbogaróðasóttar (erythema multiforme) eða Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1%. Hætta skal efavírenz meðferð ef sjúklingar fá veruleg útbrot ásamt blöðrumyndun, flögnun, útbrotum á slímhúð eða hita. Ef efavírenz meðferð er hætt skal íhuga að hætta einnig meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til þess að forðast myndun ónæmra veira (sjá kafla 4.8).

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum

sem hafa fengið lífshættulegar aukaverkanir á húð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni) þegar þeir voru á meðferð með öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (NNRTI).

### Geðræn einkenni

Geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir. Einkum var alvarlegt þunglyndi algengara hjá einstaklingum sem áður höfðu átt við þunglyndi að stríða. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af alvarlegu þunglyndi, sjálfsvígum, ofskynjunum, geðveikislegri hegðun og geðstjarfa. Benda ætti sjúklingum á að ef þeir finna fyrir einkennum s.s. alvarlegu þunglyndi, geðveiki eða sjálfsvígshugleiðingum ættu þeir að hafa strax samband við lækinn sinn til að komast að hvort þessi einkenni gætu verið tengd notkun efavírenz og ef svo reynist að ákvarða hvort áhætta áframhaldandi meðferðar sé meiri en ávinningur meðferðarinnar (sjá kafla 4.8).

### Einkenni frá taugakerfi

Einkenni sem meðal annars (en ekki eingöngu) eru svimi, svefnleysi, svefndrungi, léleg einbeiting og óeðlilegir draumar eru oft skráð sem aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá 600 mg efavírenz á dag í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Einkenni frá taugakerfi koma venjulega í ljós á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og þau hverfa venjulega eftir fyrstu 2 - 4 vikunum. Látta ætti sjúklinga vita að ef einkennin koma fram er líklegt að þau lagist við áframhaldandi meðferð og að þau bendi ekki til byrjunar á geðrænum vandamálum.

### Köst

Krampaköst hafa verið skráð hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá efavírenz, og þá venjulega hjá sjúklingum sem hafa haft flogaveiki fyrir. Hjá sjúklingum sem fá flogaveikilyf samhliða efavírenzi, sérstaklega lyf sem umbrotna í lifur eins og fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital, getur þurft að stýra meðferðinni með reglubundnum plasmabéttnimælingum. Niðurstöður rannsóknar á milliverkun lyfja sýndu að plasmabéttni karbamazepíns minnkaði þegar karbamazepín var gefið samhliða efavírenz (sjá kafla 4.5). Varúðar skal gætt hjá sjúklingum sem hafa fengið krampa.

### Lifrarkvillar

Nokkur þeirra tilfella lifrabilunar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, urðu hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti (sjá kafla 4.8). Íhuga ætti að fylgjast með lifrarsímum hjá sjúklingum sem ekki eiga sögu um vanvirkni lifrar eða aðra áhættuþætti lifrabilunar.

### Lenging QTc bils

Lenging QTc bils hefur sést við notkun efavírenz (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Íhuga á annan valkost en efavírenz til að gefa samhliða lyfi með þekkta áhættu á *torsade de pointes* eða handa sjúklingum í aukinni hættu á *torsade de pointes*.

### Fæðuáhrif

Gjöf efavírenz með fæðu getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi (sjá kafla 5.2) og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að efavírenz sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun

við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísad er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, afengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Ákveðnir sjúklingahópar

#### *Lifransjúkdómur*

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi er frábending við notkun efavírenz (sjá kafla 4.3 og 5.2) og ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem ekki eru nægileg gögn fyrir hendi til að skera úr um hvort skammtaáðlögunar sé þörf. Þar sem efavírenz umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli cytókróms P-450 og takmörkuð klínísk reynsla er fyrir hendi af notkun efavírenz hjá sjúklingum með langvinna lifransjúkdóma, skal gæta varúðar þegar efavírenz er gefið sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi. Rannsóknir á lifrarstarfsemi skal gera með reglulegu millibili (sjá kafla 4.2).

Öryggi notkunar og verkun efavírenz hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með undirliggjandi alvarlega lifransjúkdóma. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlega og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Sjúklingar með undirliggjandi lifransjúkdóm, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu verða æftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi meðan á samsettri andretróveiru meðferð stendur og fylgjast ætti með þeim í samræmi við staðlaðar venjur. Ef fram koma merki um versnandi lifransjúkdóm eða viðvarandi transamínasahækkunar sem nema meira en fimmföldum eðlilegum efri mörkum, þarf að veita væntanlegan árangur af áframhaldandi meðferð með efavírensi á móti hugsanlegri hættu á verulegum eiturverkunum á lifur. Hjá slíkum sjúklingum ætti að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem eru á lyfjum sem geta valdið eiturverkunum á lifur, er eftirlit með lifrarentímum einnig ráðlagt. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

#### *Nýrnasjúkdómur*

Lyfjahvörf efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1% af efavírenz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á

útskilnað efavírenz ættu að vera óveruleg (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er fyrir hendi af notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og ráðlagt er að hafa nákvæmt eftirlit með þessum sjúklingum.

#### *Aldraðir*

Fjöldi aldraðra sem hafa verið metnir í klínískum rannsóknum er ófullnægjandi með tilliti til þess hvort svörun er öðruvísi varið hjá þeim en yngri sjúklingum.

#### Börn

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða eða vega minna en 3,5 kg. Þess vegna á ekki að gefa yngri börnum en 3 mánaða efavírenz. Efavírens filmuhúðaðar töflur henta ekki börnum sem vega minna en 40 kg.

Útbrot voru skráð hjá 59 af 182 börnum (32%) sem fengu efavírenz og var um alvarleg útbrot að ræða hjá sex sjúklingum. Gefa má börnum fyrirbyggjandi meðferð með viðeigandi andhistamínnum áður en meðferð með efavírenzi er hafin.

#### Laktósi

Efavírenz er ekki ætlað einstaklingum með sjaldgæfu erfðasjúkdómum galaktósaóþol, lapp laktasa skort, eða glúkósa/galaktósa vanfrásog.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Efavírenz örvar CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Plasmabéttni efnasambanda sem eru hvarfefni þessara ensíma getur lækkað þegar þau eru gefin samhliða efavírenzi. *In vitro* er efavírenz einnig CYP3A4 hemill. Fræðilega getur efavírenz í upphafi aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4 og á að gæta varúðar við gjöf CYP3A4 hvarfefna sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (sjá kafla 4.3). Hugsanlegt er að efavírenz örvi CYP2C19 og CYP2C9, hins vegar hefur hömlun einnig átt sér stað *in vitro* og hrein áhrif samhliða notkunar hvarfefna þessara ensíma eru ekki ljós (sjá kafla 5.2).

Útsetning fyrir efavírenzi getur aukist þegar það er gefið með lyfjum (t.d. rítónavíri) eða fæðu (t.d. greipaldinsafa), sem hamlar virkni CYP3A4 eða CYP2B6. Lyf eða náttúru efni (t.d. *ginkgo biloba* og jóhannesarjurt/jónsmessurunn) sem örva þessi ensím geta valdið minnkaðri plasmabéttni efavírenz. Samhliða notkun jóhannesarjurtar er frábending (sjá kafla 4.3). Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.4).

#### *Lyf sem lengja QTc-bil*

Efavírenz má ekki nota samhliða lyfjum (þau geta valdið lengingu QTc bils og *torsade de pointes*) svo sem: lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III, geðrofslyfjum og þunglyndislyfjum, ákveðnum sýklalyfjum þ.á m. sumum lyfjum í eftirfarandi flokkum: makrólíðum, flúórókínólónum, imidazóli og tríazól sveppasýkingalyfi, ákveðnum andhistamínlyfjum sem ekki eru slævandi (terfenadíni, astemizóli), cisapríði, flecainídi, ákveðnum lyfjum við malaríu og metadóni (sjá kafla 4.3).

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

#### Samhliða notkun - frábendingar

Efavírenz má ekki gefa samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og

metýlergonóvíni) þar sem hindrun á umbroti þeirra getur leitt til alvarlegra, lífshættulegra verkana (sjá kafla 4.3).

#### *Elbasvir/grazoprevir*

Ekki má gefa efavírenz samhliða elbasviri/grazopreviri þar sem það getur leitt til þess að dragi úr veirusvörun við elbasviri/grazopreviri. Það stafar af því að styrkur elbasvirs og grazoprevirs í plasma minnkar verulega vegna CYP34A örvunar (sjá kafla 4.3).

#### *Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)*

Ekki má gefa efavírenz samhliða jóhannesarjurt eða öðrum náttúruvörum sem innihalda jóhannesarjurt. Þéttni efavírenz í plasma getur lækkað með samhliða notkun jóhannesarjurtar vegna örvunar jóhannesarjurtar á umbrotaensímum og/eða flutningspróteinum. Ef sjúklingur er þegar að taka jóhannesarjurt, skal stöðva töku og kanna veiruhlutfall og þéttni efavírenz ef mögulegt er. Efavírenz þéttni getur hækkað þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt og því gæti þurft að aðlaga skammtinn af efavírenzi. Örvunaráhrif jóhannesarjurtar geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun hefur verið hætt (sjá kafla 4.3).

#### Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli efavírenz og próteasahemla, andretróveirulyfja annarra en próteasahemla og annarra lyfja sem ekki eru andretróveirulyf eru taldar upp í töflu 2 hér fyrir neðan (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting með „↔“ og einu sinni á 8 klst. eða 12 klst. fresti sem „q8h“ eða „q12h“). Öryggisbil, 90% eða 95% eru sýnd í sviga séu þau til staðar. Rannsóknirnar voru framkvæmdar á heilbrigðum sjálfbodaliðum nema annað sé tekið fram.

Tafla 1: Milliverkanir efavírenz og annarra lyfja hjá fullorðnum

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>SÝKINGALYF</b>		
<b>HIV veirusýkingalyf</b>		
<b>Próteasahemlar</b>		
Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	Ekki er mælt með samhliða gjöf atazanavírs/ ritonavírs. Ef þörf er á samhliða gjöf atazanavírs og NNRTI (bakritahemils sem ekki er núkleósíð) má íhuga aukinn skammt bæði á atazanavíri og ritonavíri í 400 mg og 200 mg hvort um sig, samhliða gjöf með efavírenz undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti.
Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/200 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 örvun). * Þegar miðað er við atazanavír 300 mg/ritonavír 100 mg daglega að kvöldi án efavírenz. Þessi lækkun á C <sub>min</sub> atazanavírs gæti haft neikvæð áhrif á virkni atazanavírs. ** byggt á sögulegum samanburði	
Darunavír/Ritonavír/Efavírenz (300 mg tvisvar á dag*/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)  * minna en ráðlagðir skammtar, búist er við svipuðum niðurstöðum við notkun ráðlagðra skammta.	Darunavír: AUC : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 örvun) Efavírenz: AUC : ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4 hömlun)	Samsett meðferð með efavírenzi ásamt darunavíri/ritonavíri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C <sub>min</sub> verði undir kjörgildi. Ef nota á efavírenz í samsettri meðferð með darunavíri/ritonavíri skal gefa darunavír/ritonavír 600/100 mg tvisvar á sólarhring. Nota skal þessa samsetningu með varúð. Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.
Fosamprenavír/Ritonavír/Efavírenz (700 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir þessi lyf. Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.



Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Fosamprenavír/Nelfínavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir þessi lyf
Fosamprenavír/Saquínavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki ráðlagt, þar sem gert er ráð fyrir að útsetning fyrir báðum próteasahemlum verði marktækt minni
Indinavír/Efavírenz (800 mg q8h/200 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC : ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Svípuð minnkun á útsetningu fyrir indinavíri varð þegar indinavír 1000 mg q8h var gefið með efavírenz 600 mg daglega. (CYP3A4 virkjun) Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahlvörf.	Þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að lækkuð indinavírþétti skipti máli klínískt skal veita stærðargráðu þessara lyfjahvarfa athygli þegar meðferðaráætlun sem inniheldur bæði efavírenz og indinavír er valin.  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz þegar það er gefið ásamt indinavíri eða indinavír/rítónavír.
Indinavír/Rítónavír/Efavírenz (800 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59) <sup>b</sup> Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahlvörf. Margfeldismeðaltal C <sub>min</sub> indinavírs (0,33 mg/l) gefið samhliða rítónavíri og efavírenzi var hærra en meðaltal fyrri niðurstaðna C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) þegar 800 mg af indinavíri var gefið eitt sér á 8 klst. fresti. Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum (n = 6) voru lyfjahlvörf indinavírs og efavírenz almennt sambærileg við niðurstöðurnar hjá heilbrigðu sjálfboðaliðunum.	Sjá einnig rítónavír röð hér fyrir neðan.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<p>Lópinavír/Rítonavír mjúk hylki eða mixtúra /Efavírenz</p> <p>Lópinavír/Rítonavír töflur/Efavírenz</p> <p>(400 mg/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)</p> <p>(500/125 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Talsverð minnkun á útsetningu fyrir lópinavíri.</p> <p>Lópinavírþétni: ↓ 30-40%</p> <p>Lópinavírþétni: svipuð og lópinavír/rítonavír 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz</p>	<p>Þegar lópinavír/rítonavír er gefið samhliða efavírenz skal íhuga að auka skammtinn af lópinavír/rítonavír mjúkum hylkjum eða mixtúru um 33% (4 hylki/~6.5 ml tvisvar á dag í stað 3 hylki/5 ml tvisvar á dag). Þó skal gæta varúðar þar sem þessi skammtaaðlögun getur verið ófullnægjandi hjá sumum sjúklingum. Auka skal skammt á lópinavír/rítonavír töflum í 500/125 mg tvisvar á dag þegar það er gefið með efavírenz 600 mg einu sinni á dag. Sjá einnig rítonavír röð hér fyrir neðan.</p>
<p>Nelfínavír/Efavírenz (750 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Nelfínavír: AUC: ↑ 20% (↑ 8 til ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 33) Samsetningin þóldist almennt vel.</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.</p>

Lyfið er ekki lengur með markaðsáhrif

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Rítónavír/Efavírenz (500 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	<p>Rítónavír:  Morgunn AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33)  Kvöld AUC: ↔  Morgunn C<sub>max</sub>: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38)  Kvöld C<sub>max</sub>: ↔  Morgunn C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)<sup>b</sup>  Kvöld C<sub>min</sub>: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavírenz:  AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)<sup>b</sup> (hömlun á CYP-stjórnuðu oxunarumbroti).</p> <p>Þegar efavírenz var gefið samhliða rítónavíri 500 mg eða 600 mg tvisvar daglega kom í ljós að lyfjasamsetningin þóldist ekki vel (t.d. komu fyrir sundl, ógleði, náladofi og hækkun á lifrarensímum). Fullnægjandi rannsóknaniðurstöður er varða þolanleika efavírenz samhliða lágskammta rítónavíri (100 mg einu sinni eða tvisvar á dag) liggja ekki fyrir.</p>	<p>Þegar nota á efavírenz með lágskammta rítónavíri, skal hafa í huga að tilfellum aukaverkana sem tengjast efavírenz getur fjölgað vegna hugsanlegra lyfhrifamilliverkana.</p>
Saquinavír/Rítónavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar. Sjá einnig rítónavír röð hér fyrir ofan. Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz ásamt saquinavíri sem eina próteasahemli.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>CCR5 hemlar</b>		
Maraviroc/Efavírenz (100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Þéttni efavírenz ekki mæld, ekki er búist við áhrifum.	Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir maraviroc
<b>Hemlar á flutning við samþættingu strengja</b>		
Raltegravír/Efavírenz (400 mg einn stakur skammtur/-)	Raltegravír: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 örvun)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir raltegravír.
<b>Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) og bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</b>		
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) /Efavírenz	Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á milliverkunum efavírenz og núkleósíð bakritahemla (NRTI lyfja) öðrum en lamivúdín, zídóvúdín og tenófóvír dísóproxíl fúmarat. Klínískt marktækar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem núkleósíð bakritahemlar (NRTI lyf) umbrotna eftir öðrum ferli en efavírenz og er því ólíklegt að um samkeppni sé að ræða um umbrotaensím og brotthvarfsleiðir.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem notkun tveggja bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) reyndist ekki árangursrík hvað varðar öryggi og verkun er samhliða notkun efavírenz og annarra bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) lyfja ekki ráðlögð.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>Veirusýkingalyf við lifrabólgu C</b>		
Boceprevir/efavírenz (800 mg 3svar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavírenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (CYP3A örvun – áhrif á boceprevir) *0-8 klst. Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhluðfalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhluðfalli.	Lægsta plasmabéttni boceprevirs lækkaði þegar það var gefið samhliða efavírenzi. Ekki hefur farið fram beint mat á klínískum afleiðingum sem þessi lækkun lægstu plasmabéttni boceprevirs leiddi til.
Telaprevir/efavírenz (1.125 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)	Telaprevir (miðað við 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34)% Efavírenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19)% (CYP3A örvun með efavírenz)	Ef efavírenz og telaprevir eru gefin samhliða, skal nota 1.125 mg af telaprevir á 8 klst. fresti.
Simeprevir/Efavírenz (150 mg einu sinni á sólarhring /600 mg einu sinni á sólarhring)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhluðfalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhluðfalli. (CYP3A4 ensím örvun)	Við samhliðagjöf simeprevirs og efavírenz minnkaði plasmabéttni simeprevirs marktækt vegna CYP3A örvunar af völdum efavírenz sem getur leitt til minni verkunar simeprevirs. Samhliða gjöf simeprevirs með efavírenz er ekki ráðlögð.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavirenz
Sofosbuvir/ velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Við samhliðagjöf sofosbuvirs/velpatasvirs og efavirenz minnkaði (um u.þ.b. 50%) altæk útsetning fyrir velpatasviri. Orsökín fyrir áhrifunum á velpatasvir er CYP3A og CYP2B6 örvun af völdum efavirenz. Samhliðagjöf sofosbuvirs/velpatasvirs og efavirenz er ekki ráðlögð. Frekari lyfjaupplýsingar má finna í upplýsingum um sofosbuvir/velpatasvir.
Velpatasvir/ sofosbuvir/ voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	Samhliðagjöf velpatasvirs/sofosbuvirs/ voxilaprevirs og efavirenz er ekki ráðlögð, þar sem hún getur dregið úr styrk velpatasvirs og voxilaprevirs. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir.
Próteasa hemlar: Elbasvir/ grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Ekki má nota efavirenz samhliða elbasviri/grazopreviri þar sem það getur leitt til minnkaðrar veirusvörunar við elbasviri/grazopreviri. Minnkunin stafar af minnkuðum styrk elbasvirs/grazoprevirs í plasma vegna CYP34A örvunar. Frekari lyfjaupplýsingar má finna í upplýsingum um glecaprevir/pibrentasvir.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samhliða gjöf glecaprevirs/pibrentasvirs og efavirenz getur minnkað styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma verulega, sem leiðir til minnkaðrar verkunar. Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavirenz er ekki ráðlögð. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um glecaprevir/pibrentasvir.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>Sýklalyf</b>		
Azitrómýcín/Efavírenz (600 mg í einum skammti/400 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahlörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Claritrómýcín/Efavírenz (500 mg q12h/400 mg einu sinni á dag)	Claritrómýcín: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Claritrómýcín 14-hýdroxý-umbrotsefni : AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 örvun) Þegar ósýktum sjálfboðaliðum var gefið efavírenz samhliða claritrómýcín fengu 46% þeirra útbrot.	Klínísk þýðing þessara breytinga á plasmabéttni claritrómýcíns er óljós. Íhuga á annan valkost í stað claritrómýcíns (t.d. azitrómýcín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Önnur makrólíðasýklalyf (t.d. erytrómýcín)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar
<b>Lyf við mýkóbakteríum</b>		
Rífabútín/Efavírenz (300 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rífabútín: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 örvun)	Auka ætti daglegan skammt rífabútíns um 50% þegar það er gefið með efavírenzi. Íhuga á að tvöfalda rífabútín í meðferðaráætlunum þar sem rífabútín er gefið tvisvar eða þrisvar í viku ásamt efavírenz. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Rífampicín/Efavírenz (600 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6 örvun)	Þegar sjúklingar sem eru 50 kg eða þyngri taka efavírenz ásamt rífampicíni getur þurft að auka dagsskammt efavírenz í 800 mg á dag en þá jafnast hann á við 600 mg dagsskammt án rífampicíns. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir rífampicín þ.m.t. 600 mg.
<b>Sveppalyf</b>		
Ítrakónazól/Efavírenz (200 mg q12h/600 mg einu sinni á dag)	Ítrakónazól: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (minnkun á styrk ítrakónazóls: CYP3A4 örvun) Hýdroxýítrakónazól: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavírenz: Engar klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum.	Þar sem ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi ítrakónazól ætti að íhuga að nota aðra sveppalyfja meðferð.
Posakónazól/Efavírenz --/400 mg einu sinni á dag	Posakónazól: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G örvun)	Forðast ætti samhliða notkun posakónazól og efavírenz nema ávinningur fyrir sjúkling sé meiri en áhætta.



Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<p>Vorikónazól/Efavírenz (200 mg tvisvar á dag/400 mg einu sinni á dag)</p> <p>Vorikónazól/Efavírenz (400 mg tvisvar á dag/300 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Vorikónazól: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavírenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Vorikónazól: AUC: ↓ 7% (↓ 23 til ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1 til ↑ 53) *</p> <p>Efavírenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 til ↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔** *samanborið við 200 mg tvisvar á dag, eitt sér ** samanborið við 600 mg einu sinni á dag, eitt sér. (samkeppnishindri oxunarbrota)</p>	<p>Þegar efavírenz er gefið samhliða vorikónazóli, skal viðhaldsskammtur vorikónazóls aukinn í 400 mg skammt tvisvar á dag og efavírenz skammtur minnkaður um 50%, þ.e. í 300 mg skammt einu sinni á dag. Þegar meðferð með vorikónazóli er stöðvuð, á að hverfa aftur að upphaflegum efavírenz skammti.</p>
Flúkónazól/Efavírenz (200 mg einu sinni á dag/400 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahlönd.	Ekki er þörf á skammtaáðlögun fyrir lyfin
Ketókónazól og önnur imidazól sveppalyf	Milliverkun ekki rannsökuð	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar
<b>Lyf við malaríu</b>		
Artemeter/lumefantrín/ Efavírenz (20/120 mg tafla, 6 skammtar, hver með 4 töflum í 3 daga/600 mg einu sinni á dag)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihýdróartemisínín: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantrín: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavírenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 örvun)	Þar sem minnkuð þéttni artemeters, dihýdróartemisíníns eða lumefantríns getur leitt til þess að verkun gegn malaríu minnki skal gæta varúðar þegar efavírenz og artemeter/lumefantrín töflur eru gefnar samhliða.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Atóvakón og prógúaníl hýdróklóríð/Efavírenz (250/100 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á sólarhring)	Atóvakón: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61)  Prógúaníl: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Forðast skal samhliða gjöf atóvakóns/prógúaníls og efavírenz.
<b>Ormalyf</b>		
Praziquantel/efavírenz eða rítanovír (stakur skammtur)	Praziquantel: AUC: ↓ 77%	Samhliða notkun efavírenz er ekki ráðlögð vegna marktækrar lækkunar á plasmabéttni pra-ziquantels, með hættu á meðferðarbresti vegna aukinna umbrota í lifur fyrir tilstilli efavírenz. Ef þörf er á samsettri meðferð, skal íhuga að auka skammt praziquantels.
<b>SÝRULÆKKANDI LYF</b>		
Ál hýdroxíð-magnesíum hýdroxíð-símetikon sýrubindandi lyf/Efavírenz (30 ml stakur skammtur/400 mg stakur skammtur) Famótídín/Efavírenz (40 mg stakur skammtur/400 mg stakur skammtur)	Hvorki ál/magnesíumhýdroxíð sýrubindandi lyf né famótídín höfðu áhrif á frásög efavírenz.	Samhliða gjöf efavírenz og lyfja sem breyta sýrustigi í maga eru ekki líkleg til að hafa áhrif á frásög efavírenz.
<b>KVÍÐASTILLANDI LYF</b>		
Lorazepam/Efavírenz (2 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Þessar breytingar eru ekki taldar vera klínískt marktækar.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
<b>BLÓÐPYNNINGAR LYF</b>		
Warfarín/Efavírenz Acenokúmaról/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Efavírenz getur hugsanlega bæði aukið og minnkað plasmabéttni og áhrif warfaríns eða acenokúmaróls.	Gæti þurft skammtaaðlögun fyrir warfarín eða acenokúmaról.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>KRAMPASTILLANDI LYF</b>		
Karbamazepín/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavírenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (minnkun á þéttni karbamazepíns: CYP3A4 örvun; minnkun á þéttni efavírenz: CYP3A4 og CYP2B6 örvun) Hjá virka karbamazepín epoxíð umbrotsefninu var AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> óbreytt við jafnvægi (steady state). Samhliða gjafir hærri skammta af annaðhvort efavírenz eða karbamazepíni hafa ekki verið rannsakaðar.	Ekki er hægt að ráðleggja um skammtastærð og því skal íhuga önnur krampastillandi lyf sem meðferðarkost. Fylgjast ætti með plasma gildum karbamazepíns reglulega.
Fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf, sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím, eru gefin ásamt efavírenz er hugsanlegt að plasmaþéttni þeirra lækki eða aukist.	Þegar efavírenz er gefið samhliða krampastillandi lyfi sem er hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím á að fylgjast reglulega með þéttni krampastillandi lyfsins.
Valpróínsýra/Efavírenz (250 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahlöndur efavírenz. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki séu marktæk klínísk áhrif á lyfjahlöndur valpróínsýru.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til floga.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Vigabatrín/Efavírenz Gabapentín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum þar sem brotthvarf vigabatríns og gabapentíns er eingöngu óbreytt með þvagi og er ólíklegt að þau keppi um sömu umbrotaensím og brotthvarfsleiðir og efavírenz.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
<b>PUNGLYNDISLYF</b>		
<b>Sérhæfðir serótónín endurupptökuemlar (SSRI lyf)</b>		
Sertralín/Efavírenz (50 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 örvun)	Haga ætti skammtaaukningu sertralíns eftir klínískri svörun. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Paroxetín/Efavírenz (20 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Flúoxetín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Þar sem flúoxetín hefur svipaðan umbrotaferil og paroxetín þ.e. öflug CYP2D6 hamlandi áhrif, er ekki búist við marktækum milliverkunum af völdum flúoxetíns.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
<b>Noradrenalín og dópamín endurupptökuehill</b>		
Búprópíón/Efavírenz [150 mg stakur skammtur (forðalyf)/600 mg einu sinni á sólanring]	Búprópíón AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hýdroxýbúprópíón: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 örvun)	Aukning á búprópíón skammti skal ráðast af klínískri svörun en ekki skal gefa meira en ráðlagðan hámarksskammt af búprópíóni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhlíða gjöf ásamt efavírenz
<b>ANDHISTAMÍN</b>		
Cetirizín/Efavírenz (10 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Cetirizín: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 til ↓ 30) Breytingarnar eru ekki taldar klínískt marktækar. Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
<b>HJARTA- OG ÆDALYF</b>		
<b>Kalsíumgangalokar</b>		
Diltíazem/Efavírenz (240 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Diltíazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetýl diltíazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-mónódesmetýl diltíazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavírenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4 örvun) Aukningin á lyfjahvarfabreytum efavírenz er ekki talin klínískt marktæk.	Skammtaaðlögun diltíazem skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir diltíazem). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Verapamíl, Felodipín, Nifedipín og Nicardipín	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar efavírenz er notað samtímis kalsíumgangaloka sem er ensímhvarfefni CYP3A4, er hugsanlegur möguleiki á lækkun í plasmabéttni kalsíumgangalokans.	Skammtaaðlögun kalsíumgangaloka skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir viðeigandi kalsíumgangaloka).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>BLÓÐFITULÆKKANDI LYF</b>		
<b>HMG Co-A redúktasahemlar</b>		
Atorvastatín/Efavírenz (10 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Heildar, virkir HMG Co- A redúktasahemlar: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð atorvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Pravastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Pravastatín: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð pravastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.

Lyfið er ekki lengur með markaðsáhrif

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Simvastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	<p>Simvastatín:  AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73)  C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79)</p> <p>Simvastatín sýra:  AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68)  C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58)</p> <p>Heildar, virkir HMG Co-A redúktasahemlar:  AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68)  C<sub>max</sub>: ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78)  (CYP3A4 örvin)</p> <p>Samhliða gjöf efavírenz ásamt atoryvastatíni, pravastatíni eða simvastatíni hafði hvorki áhrif á AUC fyrir efavírenz né C<sub>max</sub> gildi efavírenz.</p>	<p>Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð simvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir simvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.</p>
Rosuvastatin/Efavírenz	<p>Milliverkanir eru ekki rannsakaðar. Rosuvastatin er útskilið að stórum hluta óbreytt í hægðum, því er ekki gert ráð fyrir milliverkun við efavírenz.</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.</p>

Lyfið er ekki lengur með markaðsáhrif

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
<b>GETNAÐARVARNALYF MEÐ HORMÓNUM</b>		
Til inntöku: Etinýlestradíól+Norgestímate/Efavírenz (0,035 mg+0,25 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestrómin (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levónorgestrel (virkt umbrots-efni): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (örvun á efnaskiptum) Efavírenz: milliverkun ekki klínískt marktæk. Ekki er vitað um klínísk mikilvægi þessara áhrifa.	Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
Til inndælingar: Forða-medroxýprógesterón asetat (DMPA)/Efavírenz (150 mg i.m., stakur skammtur af DMPA)	Í 3ja mánaða rannsókn á milliverkunum sást ekki marktækur munur á lyfjahvarfafræðilegum kennistærðum MPA (medroxýprógesterón acetat) á milli þátttakenda sem fengu efavírenz andretróveiru meðferð og þátttakenda sem ekki fengu andretróveiru meðferð. Sambærilegar niðurstöður sáust hjá öðrum rannsóknaraðilum, þó plasma þétni MPA hafi verið breytilegri í seinni rannsókninni. Í báðum rannsóknunum hélst plasma þétni prógesteróns hjá þátttakendum sem fengu efavírenz og DMPA lág í samræmi við bælingu á egglosi.	Vegna takmarkaðra fyrirliggjandi upplýsinga, skal nota örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).



Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Vefjalyf: Etónógestrel/Efavírenz	Búast má við minnkaðri útsetningu á etónógestrel (CYP3A4 örvun). Einstaka tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu um misbrest í getnaðarvörn með etónógestrel hjá efavírenz útsettum sjúklingum.	Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Ónæmisbælandi lyf sem eru umbrotin af CYP3A4 (þ.m.t. cíklósporín, takrólímus, sírólímus)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Gera má ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum (CYP3A4 virkjun). Ekki er gett ráð fyrir að þessi ónæmisbælandi lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir efavírenz.	Hugsanlega þarf skammtaaðlögun á ónæmisbælandi lyfjunum. Mælt er með því að gaumgæfilega sé fylgst með þéttni ónæmisbælandi lyfja í að minnsta kosti 2 vikur (þar til stöðugri þéttni er náð) þegar meðferð með efavírenz er hafin eða stöðvuð.
<b>VERKJALYF SEM EKKI ERU ÓPÍÓÍÐAR</b>		
Metamízól/Efavírenz	Sé metamízól, sem örvar umbrótsensím, þ.m.t. CYP2B6 og CYP3A4, gefið samhliða efavírenzi, getur það valdið minnkaðri þéttni efavírenz í plasma og þar með hugsanlega dregið úr klínískri verkun.	Þess vegna er ráðlagt að gæta varúðar þegar metamízól og efavírenz eru gefin samhliða; fylgjast á með klínískri svörun og/eða þéttni lyfjanna eftir því sem við á.
<b>ÓPÍÓÍÐAR</b>		
Metadón/Efavírenz (stöðugur viðhaldsskammtur, 35-100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 örvun) Rannsókn á HIV sýktum sprautufíklum sýndi að samtímis notkun efavírenz og metadóns leiddi til lækkunar á plasmabéttni metadóns og fráhrarfseinkenni ópíata komu í ljós. Metadón skammturinn var aukinn að meðaltali um 22% til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.	Forðast skal samhliða gjöf með efavírenz vegna hættu á lengingu QTc bils (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> ásamt öryggisbili sé það til staðar <sup>a</sup> (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhlíða gjöf ásamt efavírenz
Búprenorfín/naloxón/Efavírenz	Búprenorfín: AUC: ↓ 50% Norbúprenorfín: AUC: ↓ 71% Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Enginn sjúklingur sýndi fráhvaseinkenni þrátt fyrir minnkaða útsetningu á búprenorfíni Ekki er víst að þörf sé á skammtaaðlögun á búprenorfíni eða efavírenz þegar þessi lyf eru gefin samhlíða.

<sup>a</sup> 90% öryggisbil nema annað sé tekið fram.

<sup>b</sup> 95% öryggisbil.

Aðrar milliverkanir: Efavírenz binst ekki við kannabínóíðviðtaka. Tilkynnt hefur verið um fólks jákvæð próf í sumum skimunarprófum fyrir kannabínóíðum í þvagi hjá ósýktum og HIV-sýktum þátttakendum sem hafa fengið efavírenz. Í slíkum tilfellum er mælt með staðfestingu með sértækari aðferð eins og gas- og massagreiningu.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Hindrandi getnaðarvörn skal ávallt nota samhlíða öðrum getnaðarvörnum (t.d. getnaðarvarnartöflum eða öðrum hormónagetnaðarvörnum, sjá kafla 4.5). Þar sem efavírenz hefur langan helmingunartíma er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn í 12 vikur eftir að efavírenz meðferð er hætt.

##### Meðganga

Ekki má nota efavírenz á meðgöngu nema meðferðin sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Framkvæma verður þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með efavírenz er hafin (sjá kafla 5.3).

Borist hafa sjö afturvirkar tilkynningar um greiningar sem samræmast taugagangagöllum, þ.m.t. mengis- og mænuhaull (myelomeningocele), í öllum tilvikum hjá mæðrum sem voru útsettar fyrir efavírenzi (að undanskildum töflum sem innihalda fasta skammtasamsetningu af efavírenz) á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Greint hefur verið frá tveimur viðbótartilvikum (1 framvirkt og 1 afturvirkt) þ.m.t. tilvikum sem samræmast taugagangagöllum í tengslum við töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír dísóproxíl fúmarati. Orsakasamband milli þessara tilvika og notkunar efavírenz hefur ekki verið staðfest og samnefni er ekki þekktur. Þar sem taugagangagallar eiga sér stað á fyrstu 4 vikum fósturþroska (en þá lokast taugagöngin), myndi hugsanleg áhætta varða konur sem eru útsettar fyrir efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Frá og með júlí 2013 hafa borist framvirkar tilkynningar í gagnagrunn fyrir skráningu á notkun andretrovírylfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) um niðurstöður 904 þungana, hjá konum sem fengu meðferð með efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sem leiddu til fæðingar 766 lifandi barna. Greint var frá einu barni með taugagangagalla (neural tube defect) og tíðni og mynstur annarra fæðingargalla var svipað og hefur sést hjá börnum sem voru útsett fyrir meðferð sem innihélt ekki efavírenz, sem og hjá þeim sem voru í HIV-neikvæða samanburðarhópnum. Tíðni taugagangagalla hjá fólki almennt er á bilinu 0,5-1 tilfelli á hverjar 1.000 fæðingar lifandi barna.

Vanskapanir hafa sést á fósturum hjá öpum sem hafa fengið efavírenz (sjá kafla 5.3).

## Brjóstagjöf

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif efavírenz á nýbura/ungabörn. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með efavírenz stendur. Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

## Frjósemi

Áhrif efavírenz á frjósemi hjá karlkyns og kvenskyns rottum hafa aðeins verið metin við skammtastærðir sem valda almennri útsetningu fyrir lyfinu (systemic drug exposure) sem er jöfn eða minni en útsetning hjá mönnum sem fá ráðlagða skammta af efavírenz. Í þessum rannsóknum dró efavírenz ekki úr mökun eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenskyns rottum (skammtar allt að 100 mg/kg/tvisvar á dag), og hafði ekki áhrif á sæði eða afkvæmi hjá meðhöndluðum karlkyns rottum (skammtar allt að 200 mg/tvisvar á dag). Æxlunargeta afkvæma fæddra af kvenskyns rottum sem fengið höfðu efavírenz var óbreytt.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Efavírenz getur valdið svima, skertri einbeitingu og/eða svefnhöfga. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að forðast hugsanlega hættuleg verkefni svo sem akstur og notkun véla, verði þeir varir við fyrrgreind einkenni.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Efavírenz hefur verið rannsakað hjá rúmlega 9.000 sjúklingum. Í undirhópi 1.008 fullorðinna sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírenzi á dag samhliða próteasahemlum og/eða NRTI lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar sem a.m.k. voru miðlungsmiklar og komu fram hjá a.m.k. 5 % sjúklinga, eftirfarandi: Útbrot (11,6 %), svimi (8,5 %), ógleði (8,0 %), höfuðverkur (5,7 %) og þreyta (5,5 %). Mest áberandi aukaverkanirnar í tengslum við efavírenz voru útbrot og einkenni frá taugakerfi. Einkenni frá taugakerfi byrja vanalega fljótlega eftir upphaf meðferðar og batna oftast eftir 2-4 vikur. Alvarleg húðviðbrögð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni og reynbogaroðasótt (erythema multiforme), geðrænar aukaverkanir þ.m.t. alvarlegt þunglyndi, sjálfsvíg og hegðun sem svipar til geðrofs og köst hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Gjöf efavírenz með fæðu getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4).

Langtíma öryggi meðferða sem innihéldu efavírenz var rannsakað í samanburðarrannsókn (006) þar sem sjúklingarnir fengu annaðhvort efavírenz + zidovúdín + lamivúdín (n = 412, miðgildi meðferðarlengdar 180 vikur), efavírenz + indinavír (n = 415, miðgildi meðferðarlengdar 102 vikur) eða indinavír + zidovúdín + lamivúdín (n = 401, miðgildi meðferðarlengdar 76 vikur). Í þessari rannsókn komu engin ný vandamál í ljós er varða öryggi efavírenz við langtímanotkun lyfsins.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru skráðar miðlungs alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir sem er að minnsta kosti hugsanlegt að tengist meðferðaráætluninni (að mati rannsóknarlækna) og greint er frá í klínískum rannsóknum á efavírenz í ráðlögðum skömmtum í samsettri meðferð (n = 1.008). Einnig eru skráðar aukaverkanir, með skáletrun, sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu í tengslum við samsettar andretróveirumeðferðir með efavírenz. Tíðni er skilgreind í eftirtöldum flokkum: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); eða koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

<b>Ónæmiskerfi</b>	
sjaldgæfar	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	
algengar	Of há gildi þríglyseríða í blóði*
sjaldgæfar	Of há gildi kólesteróls í blóði*
<b>Geðræn vandamál</b>	
algengar	óeðlilegir draumar, kvíði, þunglyndi, svefnleysi*
sjaldgæfar	geðhrif, árásargirni, rugl, sæluvíma, ofskynjanir, oflæti, ofsóknarkennd (paranoia), <i>geðrof</i> †, sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugleiðingar, geðstjarfi*
mjög sjaldgæfar	<i>ranghugmyndir</i> ††, <i>hugsýki (neurosis)</i> ††, <i>sjálfsvíg</i> ††*
<b>Taugakerfi</b>	
algengar	<i>samhæfingar- og jafnvægistruflanir tengdar litla heila</i> ‡, athyglisbrestur (3,6%), svimi (8,5%), höfuðverkur (5,7%), svefnhöfgi (2,0%)*
sjaldgæfar	órói, minnisleysi, samhæfingarleysi (ataxia), óeðlileg samhæfing, krampar, afbrigðilegar hugsanir, <i>skjálfti</i> ‡
<b>Augu</b>	
sjaldgæfar	þokusýn
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
sjaldgæfar	<i>eyrnasuð</i> ‡, svimi (vertigo)
<b>Æðar</b>	
sjaldgæfar	<i>roði</i> †
<b>Meltingarfæri</b>	
algengar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst
sjaldgæfar	brísbólga
<b>Lifur og gall</b>	
algengar	hækkun á aspartat-amínótransferasa (AST)*, hækkun á alanín-amínótransferasa (ALT)*, hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT)*
sjaldgæfar	bráð lifrabólga
mjög sjaldgæfar	<i>lifrabílan</i> ††*
<b>Húð og undirhúð</b>	
mjög algengar	útbrot (11,6%)*
algengar	kláði
sjaldgæfar	regnbogaróði, Stevens-Johnson heilkenni*
mjög sjaldgæfar	<i>ljósskinnþroti (photoallergic dermatitis)</i> ‡
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
algengar	þreyta

\* ‡, †† Sjá nánari lýsingar í kaflanum c. Lýsing á völdum aukaverkunum.

### Lýsing á völdum aukaverkunum.

*Upplýsingar varðandi eftirlit eftir markaðssetningu*

‡ Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, tíðni var samt sem áður ákvörðuð með því að nota gögn frá 16 klínískum rannsóknum (n=3.969).

†† Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, en ekki tilkynntar sem lyfjatengdar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu efavíenz í 16 klínískum rannsóknum. Tíðni flokkunin á „mjög

sjaldgæfar“ var skilgreind samkvæmt viðmiðunarreglum á Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) leiðbeiningum (útg. 2. sept 2009) byggt á áætluðum efri 95% öryggismörkum fyrir 0 tilfelli að gefnum fjölda þeirra sem meðhöndlaðir hafa verið með efavírenz í þessum klínísku rannsóknum (n=3.969).

### Útbrot

Í klínískum rannsóknum fengu 26 % sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírenzi húðútbrot, í samanburði við 17 % sjúklinga á samanburðarmeðferð. Húðútbrot voru talin vera í tengslum við meðferð hjá 18 % sjúklinga á efavírenz meðferð. Alvarleg útbrot komu fram hjá innan við 1 % sjúklinga á efavírenz meðferð og 1,7 % hættu á meðferðinni vegna útbrot. Tíðni regnbogaróðasóttar (erythema multiforme) og Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1 %.

Útbrot eru yfirleitt væg eða miðlungsmikil dröfnuörðuhúðútbrot (maculopapular) sem eiga sér stað á fyrstu tveimur vikunum í upphafi efavírenz meðferðar. Hjá flestum sjúklingum hverfa útbrotin innan mánaðar við áframhaldandi meðferð. Efavírenz meðferð er hægt að hefja að nýju hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferðinni vegna útbrot. Notkun viðeigandi andhistamína og/ eða barkstera er ráðlögð þegar efavírenz meðferð er hafin að nýju.

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð. Tilkynnt tíðni, aðallega byggð á afturvirkum niðurstöðum frá útgefnum rannsóknum, á endurteknum útbrotum í framhaldi af því að skipt er úr nevirapín meðferð í efavírenz meðferð, var á bilinu 13 % til 18 %, sem er samsvarandi tíðninni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með efavírenz í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).

### Geðræn einkenni

Alvarlegar geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Í rannsóknum var tíðni alvarlegra geðrænna aukaverkana eftirfarandi:

	Efavírenz (n=1.008)	Viðmið (n=635)
- alvarlegt þunglyndi	1,6 %	0,6 %
- sjálfsvígshugleiðingar	0,6 %	0,3 %
- misheppnaðar sjálfsvígstilraunir	0,4 %	0 %
- ofbeldishneigð	0,4 %	0,3 %
- einkenni taugaveiklunar	0,4 %	0,3 %
- æðiseinkenni	0,1 %	0 %

Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir, og hjá þeim er tíðni ofangreindra einkenna á bilinu 0,3 % fyrir æðiseinkenni til 2,0 % fyrir bæði alvarlegt þunglyndi og sjálfsvígshugleiðingar. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af sjálfsvígum, ranghugmyndum, hegðun sem svipaði til geðrofs og geðstjarfa.

### Einkenni frá taugakerfi

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru eftirfarandi einkenni meðal algengra aukaverkana: svimi, svefnleysi, svefnhöfgi, einbeitingarskerðing og óeðlilegir draumar. Miðlungsmikilla eða mjög mikilla einkenna frá taugakerfi varð vart hjá 19 % sjúklinga (alvarlegar 2,0 %) í samanburði við 9 % (alvarlegar 1 %) sjúklinga á samanburðarmeðferð. Í klínískum rannsóknum hættu 2 % sjúklinga sem fengu efavírenz á meðferðinni vegna slíkra einkenna.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og hverfa yfirleitt aftur eftir fyrstu 2 - 4 vikurnar. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum var miðgildistími (median time) frá inntöku lyfsins þar til dæmigerð einkenni frá taugakerfi komu fram ein klst. og miðgildistími sem einkenni stóðu þrjár klukkustundir. Einkenni frá taugakerfi geta verið algengari þegar efavírenz er tekið samhliða máltíðum, hugsanlega vegna aukinnar þéttni efavírenz í plasma (sjá kafla 5.2). Sé lyfið

tekið inn fyrir svefn virðist það auka þol gagnvart þessum einkennum og er það því ráðlagt á fyrstu vikum meðferðar svo og hjá þeim sem hafa áframhaldandi einkenni frá taugakerfi (sjá kafla 4.2). Hvorki minnkun skammta né skipting dagsskammtarins hafa komið að gagni.

Greining á langtíma niðurstöðum sýndu að eftir 24 vikur í meðferð voru ný tilfelli einkenna í taugakerfinu, hjá sjúklingum í efavírenz meðferð, yfirleitt svipuð og hjá þeim sem voru í samanburðarhópnum.

#### *Lifrabílan*

Framvinda nokkurra þeirra tilfella lifrabílanar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, þar á meðal tilfella hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti, var mjög svæsin og leiddi í sumum tilfellum til lifrarigræðslu eða dauða.

#### *Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)*

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun af völdum einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólga). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

#### *Beindrep*

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### *Óeðlilegar niðurstöður blóð- og þvagrannsóknna*

Lifransím: Hækkanir á AST og ALT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 3% af 1.008 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi (5 – 8% eftir langtíma meðferð í rannsókn 006). Svipaðar hækkanir komu fram hjá sjúklingum á samanburðarmeðferð (5% eftir langtíma meðferð). Hækkanir á GGT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 4% af þeim sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenz og 1,5 - 2% hjá sjúklingum í samanburðarmeðferð (7% sjúklinga í efavírenz meðferð og 3% sjúklinga í samanburðarmeðferð eftir langtíma meðferð). Einstaka tilfelli hækkana GGT hjá sjúklingum sem fengu efavírenz gæti stafað af ensím örvun. Í langtíma rannsókninni (006) var 1% brottfall í hvorum meðferðarhópi sökum lifrar- eða gallkvilla.

Amýlasi: í klínískri rannsókn sem samanstóð af 1.008 sjúklingum kom fram einkennalaus hækkun á þéttni amýlasi í sermi meira en 1,5 falt efri mörk þess sem eðlilegt telst hjá 10% af sjúklingum sem voru í meðferð með efavírenz og 6% hjá sjúklingum sem voru í meðferð með viðmiðunarlyfjum.

#### *Efnaskiptubreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Aukaverkanir hjá börnum reyndust almennt svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum. Oftar var greint frá útbrotum hjá börnum (59 af 182 (32%) sem meðhöndluð voru með efavírenzi) og voru þau oft meiri en hjá fullorðnum (greint var frá slæmum útbrotum hjá 6 af 182 (3,3%) barna). Íhuga mætti varnandi meðferð með viðeigandi andhistamínum áður en meðferð með efavírenzi er hafin hjá börnum.

## Aðrir sérstakir sjúklingahópar

*Lifrarensím hjá sjúklingum sem einnig eru smitaðir af lifrabólgu B eða C:* Í rannsóknarniðurstöðum úr langtíma rannsókn 006, voru 137 sjúklingar sem voru í meðferð sem innihélt efavírenz (miðgildi meðferðarlengdar var 68 vikur) og 84 sjúklingar í samanburðarmeðferð (miðgildi meðferðarlengdar var 56 vikur) mótefnajákvæðir fyrir lifrabólgu B (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka, „surface antigen positive“) og/eða lifrabólgu C (jákvæð prófun fyrir lifrabólgu C-mótefni, „hepatitis C antibody positive“). Hjá sýktum sjúklingum í rannsókn 006, urðu hækkanir á ASAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk hjá 13 % í efavírenz hópnum og 7 % í samanburðarhópnum og hækkanir á ALAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 20 % í efavírenz hópnum og 7 % í samanburðarhópnum. 3 % sjúklinga í efavírenz hópnum og 2 % sjúklinga í samanburðarhópnum hættu þátttöku sökum lifrarsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Nokkrir sjúklingar sem fyrir slysi tóku 600 mg tvisvar sama daginn hafa greint frá auknum einkennum frá taugakerfi. Hjá einum sjúklingi áttu ósjálfráðir vöðvasamdrættir sér stað.

Meðferð við ofskömmun efavírenz byggist á almennri stuðningsmeðferð, þ.á m. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Gefa má lyfjakol ef hugsanlega er um ófrásogað efavírenz að ræða. Sértekt mótefni gegn efavírenzi er ekki fyrir hendi. Þar sem efavírenz er að mestum hluta próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja svo mikið magn af lyfinu með blóðskilun, að það hafi þýðingu.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), Bakritahemlar nema nukleósíð. ATC flokkur: J05A G03

#### Verkunarháttur

Efavírenz er HIV-1 bakritahemill, sem ekki er nukleósíð (NNRTI). Efavírenz, er HIV-1 bakritahemill en ekki með samkeppni (non-competitive) og veldur ekki marktækri hömlun á HIV-2 bakritaensíminu eða DNA fjölliðunarensímum (polymerases) í frumum ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eða  $\delta$ ).

#### Raflífeðlishæði hjartans

Í opinni 3-tímabila, 3-meðferða víxlrannsókn með fastri röð með virku lyfi og lyfleysu voru áhrif efavírenz á QTc-bil metin hjá 58 heilbrigðum einstaklingum sem höfðu CYP2B6 fjölbreytni. Meðalgildi  $C_{max}$  fyrir efavírenz hjá einstaklingum með \*6/\*6 CYP2B6 arfgerð eftir gjöf 600 mg á sólarhring í 14 daga var 2,25-falt meðalgildi  $C_{max}$  miðað við einstaklinga með \*1/\*1 CYP2B6 arfgerð. Jákvæð tengsl milli þéttni efavírenz og lengingar á QTc-bili komu fram. Byggt á tengslunum þéttni-QTc var meðallenging á QTc-bili með efri mörk 90% öryggisbils 8,7 msek. og 11,3 msek. eftir 600 mg dagsskamta í 14 daga hjá einstaklingum með \*6/\*6 CYP2B6 arfgerð (sjá kafla 4.5).

## Verkun gegn veirum

sú þéttni óbundins efavírenz sem þarf til að valda 90 til 95% hömlun á villigerð eða zidovúdín ónæmum einangruðum veirum úr rækt og úr sjúklingum, in vitro, var á bilinu 0,46 til 6,8 nM í lymphoblastoid frumulínum, einkjarna frumum úr blóði og átfrumu/einkjörnunga ræktunum.

## Ónæmi

Verkun efavírenz í frumurækt gegn veiruafrigðum með nýjar amínósýrur á amínósýrustöðum 48, 108, 179, 181 eða 236 á bakritaensíminu og veiruafrigðum með nýjar amínósýrur á próteasanum, var svipuð og gegn villigerðar veiruafrigðum. Stakar amínósýrubreytingar sem ollu mestu ónæmi gegn efavírenzi í frumurækt eru breytingar á leucíni yfir í ísóleucín á amínósýrustað 100 (L100I, 17 til 22falt ónæmi) og lýsíní yfir í aspargín á amínósýrustað 103 (K103N, 18 til 33falt ónæmi). Meira en hundraðfalt minna næmi var til staðar hjá HIV afbrigðum sem tjáðu K103N auk annarra amínósýrubreytinga á bakritaensíminu.

K103N var algengasta amínósýrubreytingin á bakritaensíminu hjá veirum einangruðum úr sjúklingum sem urðu fyrir marktækri aukningu á veirumagni meðan klínískar rannsóknir á notkun efavírenz samhliða indinavíri eða zidovúdíní + lamivúdíní stóðu yfir. Þessi stökkbreyting kom fram hjá 90% þeirra sjúklinga sem fengu efavírenz meðferð sem brást. Amínósýrubreytingar á bakritaensíminu á amínósýrustöðum 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eða 225 áttu sér einnig stað, en tíðni þeirra var lægri og þær urðu oft aðeins samhliða K103N. Mynstur amínósýrubreytinga í afturvirka bakritaensíminu sem tengdust ónæmi gegn efavírenzi var óháð öðrum andretróveirulyfjum sem notuð voru samhliða efavírenzi.

## Krossónæmi

Krossónæmismynstur efavírenz, nevirapíns og delaviridíns í frumurækt sýndi að K103N amínósýrubreytingin veldur minnkuðu næmi allra þriggja NNRTI lyfjanna. Tvö af þremur delaviridín ónæmum klínískum afbrigðum sem rannsökuð voru, höfðu krossónæmi gegn efavírenzi og höfðu orðið fyrir K103N breytingunni. Þriðja einangraða afbrigðið hafði breytingu á amínósýrustað 236 á afturvirka umritunarsíminu og ekki var um krossónæmi fyrir efavírenzi að ræða.

Einangraðar veirur úr einkjarnafrumum úr blóði sjúklinga sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á efavírenzi og höfðu einkenni um að meðferðin væri að bregðast (aukið veirumagn) voru metnar m.t.t. næmni fyrir NNRTI lyfjum. Þrettán einangraðir veirustofnar sem áður höfðu verið skilgreindar sem efavírenz ónæmar, voru einnig ónæmir fyrir nevirapíni og delaviridíní. Fimm þessara NNRTI ónæmu einangruðu veirustofna höfðu K103N breytingu á amínósýrustað 108 (V108I) í bakritaensíminu úr valín yfir í ísóleucín. Þrjár af veirustofnunum sem voru einangraðir frá sjúklingum þar sem meðferðin brást reyndust vera næmir fyrir efavírenzi í frumuræktun og einnig fyrir nevirapíni og delaviridíní.

Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla eru litlar þar sem um mismunandi ensím er að ræða. Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og NRTI lyfja eru einnig litlar en þar er um mismunandi bindistaði að ræða svo og annan verkunarhátt.

## Klínísk virkni

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað með samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. með CD4 frumufjöldi  $< 50$  frumur/mm<sup>3</sup>, og ekki heldur hjá sjúklingum sem áður hafa fengið próteasahemla eða NNRTI lyf. Klínísk reynsla úr samanburðarrannsóknum með lyfjasamsetningar sem innihalda didanósín og/eða zalcitabín er takmörkuð.

Tvær samanburðarrannsóknir (006 og ACTG 364) sem stóðu í u.þ.b. eitt ár, þar sem efavírenz var gefið samhliða NRTI lyfjum og/eða próteasahemlum, hafa sýnt að veirumagn fer undir mælanleg mörk og CD4 eitilfrumufjöldi eykst hjá HIV sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð gegn retróveirum og þeim sem hafa fengið meðferð með NRTI lyfjum. Rannsókn 020 sýndi svipaða virkni, á 24 vikna tímabili, hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með NRTI lyfjum. Í þessum



rannsóknunum var efavírenz skammturinn 600 mg einu sinni á dag, en indinavír skammturinn var 1.000 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið samhliða efavírensi og 800 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið án efavírenz. Nelfinavír skammturinn var 750 mg þrisvar sinnum á dag. Staðlaðir skammtar af NRTI lyfjum voru gefnir á 12 klst. fresti í öllum rannsóknunum.

Rannsókn 006, var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem efavírenz + zidovúdín + lamivúdín eða efavírenz + indinavír var borið saman við indinavír + zidovúdín + lamivúdín hjá 1.266 sjúklingum sem máttu ekki hafa fengið efavírenz-, lamivúdín-, NNRTI-, og próteasahemla áður. Meðal fjöldi CD4 frumna á grunnlínu var 341 eintök/mm<sup>3</sup> og meðal HIV-RNA á grunnlínu voru 60.250 eintök/ml. Niðurstöður um virkni úr rannsókn 006, hjá 614 sjúklingum sem höfðu verið að minnsta kosti 48 vikur í rannsókninni, eru gefnar upp í Töflu 2. Í greiningu á svörum sjúklinga við meðferðinni (greiningin gerir ráð fyrir því að ef meðferð er hætt jafngildi það því að meðferð hafi brugðist (non completer equals failure analysis: NC = F)) voru sjúklingar sem hættu í rannsókninni af einhverjum ástæðum og einnig sjúklingar sem vantaði mælingu á HIV-RNA taldir hafa HIV-RNA yfir 50 eða yfir 400 eintök/ml á þeim tíma sem mælingar vantaði, ef næst á undan eða eftir var mæling þar sem magn veirunnar var yfir mælanlegum mörkum.

**Tafla 2: Niðurstöður um virkni í rannsókn 006**

	Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA í plasma	Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi frumur/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )	
		< 400 eintök/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 eintök/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )
Meðferð <sup>d</sup>	n	48 vikur	48 vikur
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)

<sup>a</sup> NC = F, ekki lokið = meðferð hefur brugðist

<sup>b</sup> C.I., öryggisbil

<sup>c</sup> S.E.M., staðalvilla meðalgildis.

<sup>d</sup> Efv, efavírenz; Zdv, zidovúdín; 3tc, lamivúdín; Idv, indinavír.

Langtíma niðurstöður eftir 168 vikur í rannsókn 006 (160 sjúklingar á efavírenz + indinavír meðferð, 196 sjúklingar á efavírenz + zidovúdín + lamivúdín meðferð og 127 sjúklingar á indinavír + zidovúdín + lamivúdín meðferð luku rannsókninni) benda til varanleika svörunar þegar mið er tekið af hlutfalli sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml, HIV RNA < 50 eintök/ml og þegar mið er tekið af meðalbreytingu á fjölda CD4 frumna á grunnlínu.

Niðurstöður um virkni fyrir rannsóknir ACTG 364 og 020 er að finna í töflu 3. Í ACTG 364 rannsókninni voru 196 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Í rannsókn 020 voru 327 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Læknum var heimilt að breyta NRTI meðferð sjúklinganna við upphaf rannsóknarinnar. Svarhlutfall var hæst hjá sjúklingum sem breyttu um NRTI lyf.

**Tafla 3: Niðurstöður um virkni í rannsóknum ACTG 364 og 020**

Rannsókn nr./ Meðferð <sup>b</sup>	n	Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA í plasma				Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi	
		%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I.)	frumur/ mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Rannsókn ACTG 364		< 500 eintök/ml		< 50 eintök/ml			
48 vikur							
EFV + NFV + NRTI-lyf	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-lyf	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-lyf	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Rannsókn 020		< 400 eintök/ml		< 50 eintök/ml			
24 vikur							
EFV + IDV + NRTI-lyf	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-lyf	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, ekki lokið = meðferð hefur brugðist.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavír; NRTI, núkleósíð bakritahemlar; NFV, nelfinavír.

<sup>c</sup> C.I., öryggisbil fyrir hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð.

<sup>d</sup> S.E.M., staðalvilla meðalgildis.

---, ekki framkvæmd.

### Börn

Rannsókn AI266922 var opin rannsókn þar sem lyfjahlvörð, öryggi, þol og veiruhamlandi virkni SUSTIVA var metið hjá börnum í samsettri meðferð með dítanosíni og emtrísítabíni, bæði hjá þeim sem aldrei höfðu fengið og þeim sem þegar höfðu fengið lyf gegn retróveirum. Þrjátíu og sjö sjúklingar á aldrinum 3 mánaða til 6 ára (miðgildi 0,7 ár) voru meðhöndlaðir með SUSTIVA. Við grunnildi var plasmamiðgildi HIV-1 RNA 5,88 log<sub>10</sub> eintök/ml, miðgildi frumufjölda CD4+ 1.144 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundradshluta CD4+ var 25%. Miðgildi meðferðartíma rannsóknar var 132 vikur, 27% sjúklinga hættu þátttöku fyrir 48. viku. Samkvæmt ITT-greiningu var heildarhlutfall sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og <50 eintök/ml í 48. viku 57% (21/37) og 46% (17/37), í þessari röð. Miðgildi fjölgunar frá grunnildi við CD4+ frumutalningu í 48. viku var 215 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundradshluta fjölgunar CD4+ var 6%.

Rannsókn PACTG 1021 var opin rannsókn þar sem lyfjahlvörð, öryggi, þol og veiruhamlandi virkni SUSTIVA var metið hjá börnum í samsettri meðferð með dítanosíni og emtrísítabíni, sem aldrei höfðu fengið lyf gegn retróveirum. Fjörutíu og þrjár sjúklingar á aldrinum 3 mánaða til 21 árs (miðgildi 9,6 ár) fengu SUSTIVA. Við grunnildi var plasmamiðgildi HIV-1 RNA 4,8 log<sub>10</sub> eintök/ml, miðgildi frumufjölda CD4+ 367 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundradshluta CD4+ var 18%. Miðgildi meðferðartíma rannsóknar var 181 vikur, 16% sjúklinga hættu þátttöku fyrir 48. viku. Samkvæmt ITT-greiningu var heildarhlutfall sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og <50 eintök/ml í 48. viku 77% (33/43) og 70% (30/43), í þessari röð. Miðgildi fjölgunar frá grunnildi við CD4+ frumutalningu í 48. viku meðferðar var 238 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundradshluta fjölgunar CD4+ var 13%.

Rannsókn PACTG 382 var opin rannsókn þar sem lyfjahlvörð, öryggi, þol og veiruhamlandi virkni SUSTIVA var metið hjá börnum í samsettri meðferð með nelfinavíri og NRTI, bæði hjá þeim sem aldrei höfðu fengið og þeim sem þegar höfðu fengið NRTI. Eitthundrað og tveir sjúklingar á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (miðgildi 5,7 ár) voru meðhöndlaðir með SUSTIVA. Áttatíu og sjö prósent sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með lyfi gegn retróveirum. Við grunnildi var plasmamiðgildi HIV-1 RNA 4,57 log<sub>10</sub> eintök/ml, miðgildi frumufjölda CD4+ 755 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundradshluta CD4+ var 30%. Miðgildi meðferðartíma rannsóknar var 118 vikur, 25% sjúklinga hættu þátttöku fyrir 48. viku. Samkvæmt ITT-greiningu var heildarhlutfall sjúklinga með HIV RNA

<400 eintök/ml og <50 eintök/ml í 48. viku 57% (58/102) og 43% (44/102), í þessari röð. Miðgildi fjölgunar frá grunnildi við CD4+ frumutalningu í 48. viku meðferðar var 128 frumur/mm<sup>3</sup> og miðgildi hundraðshluta fjölgunar CD4+ var 5%.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Frásog

Hámarksplasmaþéttni efavírenz, 1,6 - 9,1 míkróm var náð 5 klst. eftir inntöku stakra 100 mg til 1.600 mg skammta sem gefnir voru heilbrigðum sjálfboðaliðum. Skammtaháð aukning á C<sub>max</sub> og AUC átti sér stað af skömmtum allt að 1.600 mg, en aukningin var minni en sem samsvaraði aukningu skammta sem bendir til þess að frásog sé minnkað við stærri skammta. Sá tími sem tók að ná hámarksplasmaþéttni (3 - 5 klst.) breyttist ekki við endurtekna skammta og náði plasmaþéttin jafnvægi á 6 - 7 dögum.

Hjá HIV sýktum sjúklingum voru meðalgildi C<sub>max</sub>, meðalgildi C<sub>min</sub> og meðalgildi AUC línuleg við jafnvægi, þegar gefnir voru 200 mg, 400 mg og 600 mg skammtar einu sinni á dag. Hjá 35 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag, var meðalgildi C<sub>max</sub> við jafnvægi 12,9 ± 3,7 míkróm (29%) [meðalgildi ± S.D. (% C.V.)], og meðalgildi C<sub>min</sub> var 5,6 míkróm ± 3,2 míkróm (57%) og AUC var 184 ± 73 míkróm·klst (40%).

### Fæðuáhrif

AUC fyrir efavírenz eftir gjöf staks 600 mg skammts af filmuhúðuðum efavírenz töflum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst um 28% (90% CI: 22 - 33%) og C<sub>max</sub> jókst um 79% (90% CI: 58 - 102%) þegar lyfið var gefið með fituríkri máltíð miðað við þegar það var gefið á fastandi maga (sjá kafla 4.4).

### Dreifing

Efavírenz er að mestu leyti bundið plasmapróteinum í mönnum (u.þ.b. 99,5 - 99,75%), aðallega albúminu. Hjá HIV sýktum sjúklingum (fjöldi = 9) sem fengu 200 til 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag í a.m.k. mánuð, var þéttni þess í heila- og mænuvökva frá 0,26% til 1,19% (meðaltal 0,69%) af plasmaþéttu þess. Þetta hlutfall er u.þ.b. þrefalt hærra en hlutfall óbundins hluta efavírenz í plasma.

### Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir á lifrarmíkrósómum úr mönnum hafa sýnt að efavírenz umbrotar fyrst og fremst fyrir tilstilli cytókróm P450 ferlisins yfir í hýdroxýleruð umbrotsefni með eftirfarandi glúkúróníð-tengingu þessara hýdroxýleruðu umbrotsefna. Þessi umbrotsefni eru í grundvallaratriðum óvirk gegn HIV-1. *In vitro* rannsóknirnar benda til þess að efavírenz umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2B6 ísóensímanna og að það hamli P450 ísóensímum 2C9, 2C19 og 3A4. Í *in vitro* rannsóknum hamlaði efavírenz ekki CYP2E1 og hamlaði CYP2D6 og CYP1A2 aðeins þegar styrkur þess var mun meiri en hann er við klínískar aðstæður.

Efavírenz í plasma getur verið meira hjá sjúklingum með arfhreinan G516T erfðabreytileika af CYP2B6 ísóensíminu. Klínískt mikilvægi þessarra áhrifa er óþekkt, þó er ekki hægt að útiloka hugsanlega aukningu á tíðni og alvarleika efavírenztengdra aukaverkana.

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz örvar CYP3A4 og CYP2B6, og veldur þannig innleiðingu á eigin umbroti. Í heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf endurtekinna 200 mg - 400 mg skammta, einu sinni á dag í 10 daga, til minni uppsöfnunar en búist var við (22 - 42% minni) og styttri helmingunartíma miðað við stakan skammt (sjá fyrir neðan). Einnig hefur verið sýnt fram á að efavírenz örvar UGT1A1. Útsetning fyrir raltegravíri (hvarfefni UGT1A1) minnkar þegar efavírenz er fyrir hendi (sjá kafla 4.5, töflu 2).

Enda þótt rannsóknir *in vitro* gefi til kynna að efavírenz hamli CYP2C9 og CYP2C19, hafa skýrslur verið mótsagnakenndar, þ.e. bæði hefur verið greint frá minnkun og aukningu á útsetningu fyrir

hvarfefnum þessara ensíma, þegar þau voru gefin samhliða efavírenz *in vivo*. Hrein áhrif við samhliða notkun eru ekki ljós.

### Brotthvarf

Efavírenz hefur tiltölulega langan lokahelmingunartíma, a.m.k. 52 klst. eftir einn stakan skammt og 40 – 55 klst. eftir endurtekna skammta. Um það bil 14 – 34% af geislamerktum skammti af efavírenzi skildist út með þvagi og innan við 1% af skammtinum skildist út sem óbreytt efavírenz í þvagi.

### Skerðing á lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem stakur skammtur efavírenz var gefinn, var helmingunartíminn tvöfalt lengri hjá þeim eina sjúklingi, af þeim sem rannsakaðir voru, sem hafði verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class C), sem sýnir að mun meiri uppsöfnun lyfsins er hugsanleg. Í rannsókn þar sem margir skammtar voru gefnir sást ekki marktækur munur á lyfjahvörfum efavírenz hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class A), miðað við samanburðarhóp. Ekki voru nægileg gögn til að skera úr um hvort miðlungs eða verulega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh Class B eða C) hefur áhrif á lyfjahvörf efavírenz.

### Kyn, kynþáttur, aldraðir

Þrátt fyrir að takmarkaðar upplýsingar bendi til þess að áhrif efavírenz verði meiri hjá konum, Asíubúum og íbúum Kyrrahafseyja, virðast þessir hópar ekki þola efavírenz verr. Rannsóknir á lyfjahvörfum efavírenz hjá öldruðum hafa ekki verið gerðar.

### Börn

Spáð var fyrir um lyfjahvarfabreytur efavírenz við jafnvægi hjá börnum með því að beita líkani fyrir lyfjahvörf hjá tilteknu þýði og eru niðurstöðurnar dregnar saman í töflu 4 í þyngdarflokkum sem samsvara ráðlögðum skömmtum.

**Tafla 4: Spá um lyfjahvörf efavírenz (hylki/hylkisdreifing) við jafnvægi hjá HIV-sýktum börnum**

Líkamsþyngd	Skammtur	Meðaltal AUC <sub>(0-24)</sub> µm·h	Meðaltal C <sub>max</sub> µg/ml	Meðaltal C <sub>max</sub> µg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
<40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Efavírenz olli ekki stökkbreytingum eða sundrun litninga í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðaefni.

Efavírenz veldur fósturvísun (foetal resorptions) hjá rottum. Vanskapanir áttu sér stað hjá 3 af 20 fósturum/nýburum cynomolgus apa sem fengu efavírenz skammta sem ollu plasmabéttni sem er sambærileg við þéttni hjá mönnum. Heilaleysi (anencephaly) og meðfædd eineygd (unilateral anophthalmia) ásamt tungustækkun áttu sér stað hjá einu fóstri, örsmá augu (microphthalmia) hjá öðru

og klofinn gómur hjá því þriðja. Engar vanskapanir urðu á fósturum hjá rottum og kaninum sem fengu efavírenz meðferð.

Gallvegastækkun vegna frumfjölgunar átti sér stað hjá cynomolgus öpum sem fengu efavírenz í  $\geq 1$  ár í skömmtum sem gáfu AUC meðalgildi sem var u.þ.b. tvisvar sinnum hærra en hjá mönnum sem fá ráðlagðan skammt. Einkenni gallvegastækkunar gengu til baka þegar meðferð var hætt. Bandvefsmýndun í gallvegum hefur komið fram hjá rottum. Krampi, sem ekki var viðvarandi (non-sustained), kom fram hjá nokkrum öpum sem fengu efavírenz í  $\geq 1$  ár og fengu skammta sem leiddu til AUC gilda sem voru 4 til 13 sinnum hærri en hjá mönnum sem fengu ráðlagðan dagsskammt (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndu aukna tíðni lifrar- og lungnaæxla hjá kvenmúsum en ekki hjá karlmúsum. Gangur æxlismyndunar og hugsanleg þýðing hennar hjá mönnum eru ekki þekkt.

Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram þegar krabbameinsvaldandi áhrif voru rannsökuð í karlmúsum og karl- og kvenrottum. Þó svo að möguleikar á krabbameinsmyndun hjá mönnum séu ekki þekktir, gefa þessar niðurstöður til kynna að lækisfræðilegur ávinningur efavírenz vegi þyngra en hugsanleg krabbameinsmyndun hjá mönnum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Natríumkroskarmelósi  
Míkrókristallaður sellulósi  
Natríumlárylsúlfat  
Hýdroxýprópýlsellusósi  
Laktósaeinhýdrat  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól 400  
Gult járnóxið (E172)  
Carnauba vax.

#### Prentblek

Hýprómellósi (E464)  
Própýlenglýkól  
Karmín (E120)  
Indígótín (E132)  
Títantvíoxíð (E171)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

HDPE glas með pólýprópýlen loki með barnalæsingu. Hver askja inniheldur glas með 30 filmuhúðuðum töflum.

Pakkningar með 30 x 1 eða fjölpakkningar með 90 (3 pakkningar með 30 x 1) filmuhúðuðum töflum í ál/PVC rifgötuðum stakskammtapynnnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/110/008/ – glas

EU/1/99/110/009/ – þynnupakkning

EU/1/99/110/010/IS – þynnupakkning

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 maí 1999.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23 apríl 2014.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

**VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFISINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópuþambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFISINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.



Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI FYRIR GLÖS**

**1. HEITI LYFSINS**

SUSTIVA 50 mg hörð hylki  
efavírenz

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver hart hylki inniheldur: efavírenz 50 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur: Laktósaeinhýdrat.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/110/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

SUSTIVA 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Ytri askja: Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI FYRIR GLÖS**

**1. HEITI LYFSINS**

SUSTIVA 100 mg hörð hylki  
efavírenz

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver hart hylki inniheldur: efavírenz 100 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur: Laktósaeinhýdrat.

Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/110/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

SUSTIVA 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Ytri askja: Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI FYRIR GLÖS**  
**YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI Á ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFSINS**

SUSTIVA 200 mg hörð hylki  
efavírenz

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver hart hylki inniheldur: efavírenz 200 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur: Laktósaehýdrat.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 hörð hylki: glas  
42 x 1 hart hylki: þynnupakkning

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/110/003 - glas  
EU/1/99/110/004 - bynnupakkning

**13. LOTUNÚMERA**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

SUSTIVA 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Ytri askja: Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC:  
SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLI  
TEXTI Á ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

SUSTIVA 200 mg hörð hylki  
efavírenz

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
EF ENGAR YTRI UMBÚÐIR ERU FYRIR HENDI**

**YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI FYRIR GLÖS  
YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI Á ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFSINS**

SUSTIVA 600 mg filmuhúðaðar töflur  
efavírenz

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: efavírenz 600 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur: Laktósaeynhýdrat.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Glas:  
30 filmuhúðaðar töflur

Þynnupakkning:  
30 x 1 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Glas:  
EU/1/99/110/008

Þynnupakkning:  
EU/1/99/110/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

SUSTIVA 600 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Ytri askja: Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR OG TEXTI Á ÞYNNUFJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

SUSTIVA 600 mg filmuhúðaðar töflur  
efavírenz

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: efavírenz 600 mg

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur: laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 90 (3 pakkar með 30 x 1) filmuhúðuðum töflum

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/110/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

SUSTIVA 600 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Ytri askja: Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
TEXTI Á ÖSKJU FYRIR INNRI ÞYNNUPAKKNINGU, HLUTI FJÖLPAKKNINGAR (ÁN  
BLUE BOX)  
30 X 1 TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

SUSTIVA 600 mg filmhúðaðar töflur  
efavírenz

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur: efavírenz 600 mg.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur: Laktósaehýdrat. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 x 1 filmhúðaðar töflur  
3 kassa fjölumbúð – hver kassi inniheldur 30 x 1 filmhúðaðar töflur. Ekki til lausasölu.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/110/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

SUSTIVA 600 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Ytri askja: Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
TEXTI Á ÞYNNUM**

**1. HEITI LYFS**

SUSTIVA 600 mg filmhúðuð tafla  
efavírenz

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### SUSTIVA 50 mg hörð hylki efavírenz

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA
3. Hvernig nota á SUSTIVA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SUSTIVA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju það er notað

SUSTIVA sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV-sýkingu** með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglunga og börn 3 mánaða og eldri og sem veга að minnsta kosti 3,5 kg.

Læknirinn hefur ávísað SUSTIVA fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar SUSTIVA er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

#### 2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA

##### Ekki má nota SUSTIVA

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægán hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.
- **ef þú ert að taka eitthvert** eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Sustiva“):
  - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)
  - **bepridíl** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)

- **cisapríð** (notað til að meðhöndla brjóstsviða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín og metýlergonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitríptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **elbasvír eða grazoprevír** (notað gegn lifrabólgu C)
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruæfni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf** (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)
- **tríazól sveppasýkingalyf,**
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafkn)

segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða SUSTIVA getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað SUSTIVA frá því að verka á tilskilinn hátt.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en SUSTIVA er notað.

- **SUSTIVA verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á SUSTIVA meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis SUSTIVA.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.
- **Láttu læknum vita:**
  - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu,** þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrýtnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
  - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveiki lyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóin. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti lækningin þurft að athuga styrk flogaveiki lyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af SUSTIVA. Læknirinn gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf.
  - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Læknirinn getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka SUSTIVA** (sjá kafla 2 *Ekki má nota SUSTIVA*)
  - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- **Pegar þú hefur hafið SUSTIVA meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:**
  - **merki um svima, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
  - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka SUSTIVA og láttu lækinn þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af SUSTIVA.
  - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
  - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

### Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota SUSTIVA hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða eða vega minna en 3,5 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum.

### Notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA

**Þú mátt ekki nota SUSTIVA með ákveðnum lyfjum.** Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má nota SUSTIVA í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruufni (Jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

**Látið lækinn** eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

SUSTIVA getur milliverkað við önnur lyf, þ.á.m. náttúruufni eins og *ginkgo biloba*. Það getur haft áhrif á magn SUSTIVA eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum getur lækinn þinn þurft að aðlaga skammtinn þinn eða athuga blóðgildi þín. **Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:**

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
  - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Læknirinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
  - maraviroc

- samsett tafla sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenofóvír á ekki að taka með SUSTIVA nema lækurinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevír, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcin, rífabútín, rífampícín. Lækurinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki getur verið að lækurinn ávísi hærri skammti af SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
  - vorikónazól. SUSTIVA getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af SUSTIVA í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavíenz. Þú verður að athuga þetta hjá læknum fyrst.
  - ítrakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
  - posakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við sýkingum af völdum sníkjudýra:**
  - praziquantel: SUSTIVA getur minnkað magn praziquantels í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman, getur lækurinn þurft að ráðleggja þér að auka skammt praziquantels.
- **Lyf við malaríu:**
  - Artemeter/lumefantrín: SUSTIVA getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
  - Atóvakón/prógúaníl: SUSTIVA getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóin, fenóbarbital. SUSTIVA getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að SUSTIVA virki. Lækurinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. SUSTIVA getur minnkað magn statína í blóðinu. Lækurinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópíatáfíkn) lækurinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Metamízól**, lyf notað við verkjum og hita.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi) lækurinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): lækurinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar. Það eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka SUSTIVA getur lækurinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímus eða takrólímus** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka SUSTIVA eða hættir töku þess, mun lækurinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstagjöf og frjósemi). SUSTIVA getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið SUSTIVA og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að SUSTIVA meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnir virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem eru notuð til að minnka hættu á að blóð kekkist): lækurinn getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda)
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
  - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
  - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
  - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókinólónar eða imidazól.

#### **Notkun SUSTIVA með mat eða drykk**

Notkun SUSTIVA á tóman maga getur fækkað aukaverkunum. Forðist neyslu greipaldinsafa þegar SUSTIVA er tekið.

#### **Meðganga ogbrjóstagjöf**

**Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með SUSTIVA stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.** Hugsanlega fer lækurinn fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en SUSTIVA meðferð hefst.

**Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á SUSTIVA meðferð stendur** skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

**Greindu læknum án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota SUSTIVA ef þú og lækurinn teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið SUSTIVA eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur lækurinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

**Þú átt ekki að hafa barn á brjósti** á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.

**EKKI er mælt með** brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf **átt þú að ræða það við læknum eins fljótt og auðið er.**

#### **Akstur og notkun véla**

**SUSTIVA inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.**

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.

## SUSTIVA inniheldur laktósa í hverjum 600 mg dagskammti.

Ef lækurinn hefur sagt að þú sért með óþol gagnvart sumum sykrum, hafðu þá samband við lækurinn áður en þú notar þetta lyf.

### 3. Hvernig nota á SUSTIVA

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækurinn gefur þér leiðbeiningar um rétta skammtinn.

- Skammturinn fyrir fullorðna er 600 mg einu sinni á dag.
- Vera kann að auka eða minnka þurfi SUSTIVA skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: Notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA).
- SUSTIVA er ætlað til inntöku. Mælt er með því að SUSTIVA sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn. Þetta getur minnkað áhrif sumra aukaverkana (svo sem sundls, sljóleika). Tómur magi er skilgreindur þannig: 1 klukkustund er í næstu máltíð eða 2 klukkustundir eru liðnar eftir síðustu máltíð.
- Ráðlagt er að gleypa hylkið í heilu lagi með vatni.
- SUSTIVA verður að taka inn daglega.
- SUSTIVA á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu. SUSTIVA verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.


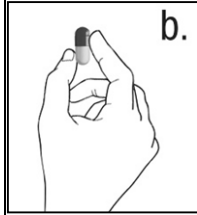
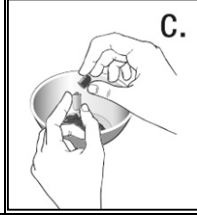
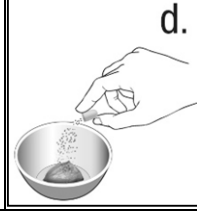
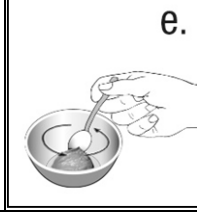
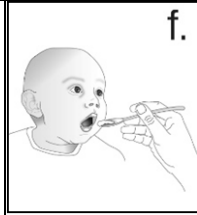
#### Notkun handa börnum og unglungum

- SUSTIVA 50 mg hörð hylki má nota börn og unglunga, 3 mánaða og eldri sem eru a.m.k. 3,5 kg og sem geta gleypst hylkin. Hægt er að opna hylkið og taka innihaldið út og gefa með litlu magni af fæðu ef börn geta ekki gleypst hylkið.
- Skammturinn fyrir börn og unglunga er reiknaður út frá líkamsþyngd og er tekinn einu sinni á dag, sjá eftirfarandi:

Líkamsþyngd kg	SUSTIVA Skammtur (mg)	Fjöldi hylkja eða taflna og styrkur sem gefa skal
3,5 til <5	100	eitt 100 mg hylki
5 til <7,5	150	eitt 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
7,5 til <15	200	eitt 200 mg hylki
15 til <20	250	eitt 200 mg hylki + eitt 50 mg hylki
20 til <25	300	þrjú 100 mg hylki
25 til <32,5	350	þrjú 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
32,5 til <40	400	tvö 200 mg hylki
≥ 40	600	ein 600 mg tafla EDA þrjú 200 mg hylki

Hjá börnum sem ekki geta gleypst hylkin getur verið að lækur ráðleggi að harða hylkið sé tekið í sundur og innihaldi þess sé blandað litlum (1-2 teskeiðar) fæðuskammti (t.d., jógúrt). Taka verður hylkin varlega í sundur til að koma í veg fyrir að innihaldið hellist niður eða dreifist um andrúmsloftið. Haldið hylkinu þannig að hettan á hylkinu snúi upp á við og síðan skal toga hettuna af meginhylkinu. Notið lítið ílát til að blanda í. Blönduna þarf að gefa inn eins fljótt og unnt er, en eigi síðar en 30 mínútum eftir að blöndun hefur átt sér stað. Gangið úr skugga um að barnið borði allan skammtinn af blöndunni sem gerð er úr fæði og innihaldi hylkis. Bætið við aukalega litlum skammti (u.þ.b. 2 teskeiðum) af fæðu í tómt blöndunarílatið, og hrærið til að ganga úr skugga um að ekkert sé eftir af lyfjaleifum í ílátinu og látið síðan barnið borða allan skammtinn aftur. Ekki á að gefa barninu frekara fæði í allt að 2 klukkustundir. Lækurinn getur einnig ráðlagt þessa aðferð við lyfjagjöf SUSTIVA þegar um er að ræða fullorðna sem ekki geta gleypst hylki.

### Leiðbeiningar um hylkisdreifingu:

1	Forðist að gefa daglegan skammt af SUSTIVA innan klukkustundar frá máltíð.	
2	Þvoið ykkur um hendurnar áður og eftir að innihaldi hylkis var dreift.	
3	Veljið mjúkan mat sem barninu geðjast að. Dæmi um mjúk matvæli eru eplasósa, vínberjahlaup, jógúrt eða ungbarnamjólkurblanda. Í rannsókn á því hvaða bragð hentaði best hlaut SUSTIVA blandað vínberjahlaupi hæstu einkunnina.	
4	Setjið 1-2 teskeiðar af matnum í lítið ílát (mynd a).	
5	<b>Opna þarf SUSTIVA hylki varlega yfir matarílátinu, eins og lýst er í skrefum 6-7, svo innihaldið fari ekki til spillis.</b>	
6	Hafið hendurnar yfir ílátinu, haldið á hylkinu þannig að hettan vísir upp (sjá mynd b).	
7	Dragið hettuna varlega ofan af meginhluta hylkisins (mynd c)	
8	Dreifið innihaldi hylkisins yfir matinn (mynd d).	
9	Ef sólarhringsskammtur er meira en eitt hylki skal fylgja skrefum 5-8 fyrir hvert hylki. <b>Ekki</b> stækka matarskammtinn.	
10	Hrærið saman innihaldi hylkisins og matnum (mynd e).	
<b>Ljúka þarf skrefum 11-14 innan 30 mínútna frá blöndun:</b>		
11	Gefið barninu matar- og lyfjablönduna og sjáið til þess að hann eða hún klári matarskammtinn (mynd f).	
12	Bætið smáræði (um það bil 2 teskeiðum) af matnum í tómt blöndunarílatið (mynd a).	
13	Hrærið í til að vera viss um að engar lyfjaleifar séu eftir í ílátinu (mynd e).	
14	Látið barnið líka klára þennan skammt (mynd f).	
15	<b>Gefið barninu ekki meira að borða næstu 2 klukkustundirnar.</b>	



### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur inn of mikið af SUSTIVA hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

### **Ef gleymist að taka SUSTIVA**

Reyndu að gleyma ekki skammti. **Ef þú gleymir skammti** skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafraeðing.

Ef hætt er að nota SUSTIVA

**Pegar þú átt orðið lítið magn eftir af SUSTIVA** skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafraeðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafraeðings eða hjúkrunarfraeðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna SUSTIVA eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við SUSTIVA, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að SUSTIVA meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu SUSTIVA meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Í einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka SUSTIVA inn fyrir svefn og á tóman maga. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfar eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru úðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.

### **Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:**

#### **Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)**

- útbrot

#### **Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)**

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægestruflanir
- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kvíði, þunglyndi

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

**Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)**

- taugaveiklun, gleymaska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum
- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisýki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

**Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)**

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarígræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.
- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega sjálfsvíg.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á SUSTIVA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**SUSTIVA inniheldur**

- Hvert hart hylki af SUSTIVA inniheldur 50 mg af virka efninu efavírenz.

- Önnur innihaldsefni duftsins í harða hylkinu eru: Natríumlaurylsúlfat, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat og natríumglýkólatsterkja.
- Hylkið sjálft inniheldur: Gelatín, natríumlaurylsúlfat, gult járnóxíð (E172), títantvíoxíð (E171) og kísiltvíoxíð (E551).
- Á hylkin er prentað með bleki sem inniheldur karmín (E120), indigótín (E132) og títantvíoxíð (E171).

#### Lýsing á útliti SUSTIVA og pakkningastærðir

SUSTIVA 50 mg hörð hylki eru í glösum sem innihalda 30 hylki.

#### Markaðsleyfishafi

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

#### Framleiðandi

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

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

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

#### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

#### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
 Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### SUSTIVA 100 mg hörð hylki efavírenz

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA
3. Hvernig nota á SUSTIVA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SUSTIVA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju það er notað

SUSTIVA sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV-1sýkingu** með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglínga og börn 3 mánaða og eldri og sem vega að minnsta kosti 3,5 kg.

Læknirinn hefur ávísað SUSTIVA fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar SUSTIVA er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

#### 2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA

##### Ekki má nota SUSTIVA

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægán hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.
- **ef þú ert að taka eitthvert** eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Sustiva“):
  - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)
  - **bepridíl** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)

- **cisapríð** (notað til að meðhöndla brjóstsviða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín og metýlrgonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitriptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **elbasvir eða grazoprevir** (notað gegn lifrabólgu C)
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruæfni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf** (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)
- **tríazól sveppasýkingalyf,**
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafíkn)

segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða SUSTIVA getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað SUSTIVA frá því að verka á tilskilinn hátt.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en SUSTIVA er notað.

- **SUSTIVA verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á SUSTIVA meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis SUSTIVA.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.
- **Láttu læknum vita:**
  - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu,** þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrýtnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
  - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveiki lyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóin. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti læknirinn þurft að athuga styrk flogaveiki lyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af SUSTIVA. Læknirinn gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf.
  - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Læknirinn getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka SUSTIVA** (sjá kafla 2 *Ekki má nota SUSTIVA*)
  - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- **Pegar þú hefur hafið SUSTIVA meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:**
  - **merki um svima, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
  - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka SUSTIVA og láttu lækinn þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af SUSTIVA.
  - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
  - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

### Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota SUSTIVA hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða eða vega minna en 3,5 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum.

### Notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA

**Þú mátt ekki nota SUSTIVA með ákveðnum lyfjum.** Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má nota SUSTIVA, í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruæfni (Jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

**Látið lækinn** eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

SUSTIVA getur milliverkað við önnur lyf, þ.á. m. jurtablöndur eins og *ginkgo biloba*. Það getur haft áhrif á magn SUSTIVA eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum getur lækinn þinn þurft að aðlaga skammtinn þinn eða athuga blóðgildi þín. **Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:**

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
  - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Læknirinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
  - maraviroc

- samsett tafla sem inniheldur efavírenz, emtrícíabín og tenofóvír Ekki á að taka SUSTIVA nema lækurinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevír, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcin, rífabútín, rífampícín. Lækurinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki getur verið að lækurinn ávísi hærri skammti af SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
  - vorikónazól. SUSTIVA getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af SUSTIVA í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavíenz. Þú verður að athuga þetta hjá læknum fyrst.
  - ítrakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
  - posakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við sýkingum af völdum sníkjudýra:**
  - praziquantel: SUSTIVA getur minnkað magn praziquantels í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman, getur lækurinn þurft að ráðleggja þér að auka skammt praziquantels.
- **Lyf við malaríu:**
  - Artemeter/lumefantrín: SUSTIVA getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
  - Atóvakón/prógúaníl: SUSTIVA getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóin, fenóbarbital. SUSTIVA getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að SUSTIVA virki. Lækurinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. SUSTIVA getur minnkað magn statína í blóðinu. Lækurinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópíatáfíkn) lækurinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Metamízól**, lyf notað við verkjum og hita.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi) lækurinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): lækurinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar. Það eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka SUSTIVA getur lækurinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímus eða takrólímus** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka SUSTIVA eða hættir töku þess, mun lækurinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstgjöf og frjósemi). SUSTIVA getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið SUSTIVA og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að SUSTIVA meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnin virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem eru notuð til að minnka hættu á að blóð kekkist): lækningarnir getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda)
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
  - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
  - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
  - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókínólónar eða imidazól.

#### **Notkun SUSTIVA með mat eða drykk**

Notkun SUSTIVA á tóman maga getur fækkað aukaverkunum. Fordrist neyslu greipaldinsafa þegar SUSTIVA er tekið.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

**Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með SUSTIVA stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.** Hugsanlega fer lækningarnir fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en SUSTIVA meðferð hefst.

**Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á SUSTIVA meðferð stendur** skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

**Greindu lækningarnir án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota SUSTIVA ef þú og lækningarnir teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá lækningarnir eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið SUSTIVA eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur lækningarnir óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

**Þú átt ekki að hafa barn á brjósti** á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.

**EKKI er mælt með** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf **átt þú að ræða það við lækninginn eins fljótt og auðið er.**

#### **Akstur og notkun véla**

**SUSTIVA inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.**

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.



## SUSTIVA inniheldur laktósa í hverjum 600 mg dagskammti.

Ef lækurinn hefur sagt að þú sért með óþol gagnvart sumum sykrum, hafðu þá samband við lækurinn áður en þú notar þetta lyf.

### 3. Hvernig nota á SUSTIVA

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækurinn gefur þér leiðbeiningar um rétta skammtinn.

- Skammturinn fyrir fullorðna er 600 mg einu sinni á dag.
- Vera kann að auka eða minnka þurfi SUSTIVA skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA).
- SUSTIVA er ætlað til inntöku. Mælt er með því að SUSTIVA sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn. Þetta getur minnkað áhrif sumra aukaverkana (svo sem sundls, sljóleika). Tómur magi er skilgreindur þannig: 1 klukkustund er í næstu máltíð eða 2 klukkustundir eru liðnar eftir síðustu máltíð
- Ráðlagt er að geypa hylkið í heilu lagi með vatni.
- SUSTIVA verður að taka inn daglega.
- SUSTIVA á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu. SUSTIVA verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.


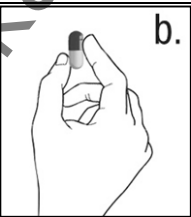
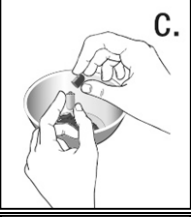


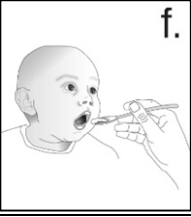
#### Notkun handa börnum og unglingum

- SUSTIVA 100 mg hörð hylki má nota nota fyrir börn og unglinga, 3 mánaða og eldri sem eru a.m.k. 3,5 kg og sem geta gleypst hylkin. Hægt er að opna hylkið og taka innihaldið út og gefa með litlu magni af fæðu ef börn geta ekki gleypst hylkið.
- Skammturinn fyrir börn og unglinga er reiknaður út frá líkamsþyngd og er tekinn einu sinni á dag, sjá eftirfarandi:

Líkamsþyngd kg	SUSTIVA Skammtur (mg)	Fjöldi hylkja eða taflna og styrkur sem gefa skal
3,5 til <5	100	eitt 100 mg hylki
5 til <7,5	150	eitt 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
7,5 til <15	200	eitt 200 mg hylki
15 til <20	250	eitt 200 mg hylki + eitt 50 mg hylki
20 til <25	300	þrjú 100 mg hylki
25 til <32,5	350	þrjú 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
32,5 til <40	400	tvö 200 mg hylki
≥40	600	ein 600 mg tafla EDA þrjú 200 mg hylki

SUSTIVA hjá börnum sem ekki geta gleypst hylkin getur verið að lækur ráðleggi að harða hylkið sé tekið í sundur og innihaldi þess sé blandað litlum (1-2 teskeiðar) fæðuskammti (t.d., jógúrt). Taka verður hylkin varlega í sundur til að koma í veg fyrir að innihaldið hellist niður eða dreifist um andrúmsloftið. Haldið hylkinu þannig að hettan á hylkinu snúi upp á við og síðan skal toga hettuna af meginhylkinu. Notið lítið ílát til að blanda í. Blönduna þarf að gefa inn eins fljótt og unnt er, en eigi síðar en 30 mínútum eftir að blöndun hefur átt sér stað. Gangið úr skugga um að barnið borði allan skammtinn af blöndunni sem gerð er úr fæði og innihaldi hylkis. Bætið við aukalega litlum skammti (u.þ.b. 2 teskeiðum) af fæðu í tómt blöndunarílatið, og hrærið til að ganga úr skugga um að ekkert sé eftir af lyfjaleifum í ílatinu og látið síðan barnið borða allan skammtinn aftur. Ekki á að gefa barninu frekara fæði í allt að 2 klukkustundir. Lækurinn getur einnig ráðlagt þessa aðferð við lyfjagjöf SUSTIVA þegar um er að ræða fullorðna sem ekki geta gleypst hörð hylki.

## Leiðbeiningar um hylkisdreifingu:

1	Forðist að gefa daglegan skammt af SUSTIVA innan klukkustundar frá máltíð.	
2	Þvoið ykkur um hendurnar áður og eftir að innihaldi hylkis var dreift.	
3	Veljið mjúkan mat sem barninu geðjast að. Dæmi um mjúk matvæli eru eplasósa, vínberjahlaup, jógúrt eða ungbarnamjólkurblanda. Í rannsókn á því hvaða bragð hentaði best hlaut SUSTIVA blandað vínberjahlaupi hæstu einkunnina.	
4	Setjið 1-2 teskeiðar af matnum í lítið ílát (mynd a).	 a.
5	<b>Opna þarf SUSTIVA hylki varlega yfir matarílátinu, eins og lýst er í skrefum 6-7, svo innihaldið fari ekki til spillis.</b>	
6	Hafið hendurnar yfir ílátinu, haldið á hylkinu þannig að hettan vísir upp (sjá mynd b).	 b.
7	Dragið hettuna varlega ofan af meginhluta hylkisins (mynd c).	 c.
8	Dreifið innihaldi hylkisins yfir matinn (mynd d).	 d.
9	Ef sólarhringsskammtur er meira en eitt hylki skal fara að skrefum 5-8 fyrir hvert hylki. Ekki stækka matarskammtinn.	
10	Hrærið saman innihaldi hylkisins og matnum (mynd e).	 e.
<b>Ljúka þarf skrefum 11-14 innan 30 mínútna frá blöndun:</b>		
11	Gefið barninu matar- og lyfjablönduna og sjáið til þess að hann eða hún klári matarskammtinn (mynd f).	 f.
12	Bætið smáræði (um það bil 2 teskeiðum) af matnum í tómt blöndunarílatið (mynd a).	
13	Hrærið í til að vera viss um að engar lyfjaleifar séu eftir í ílátinu (mynd e).	
14	Látið barnið líka klára þennan skammt (mynd f).	
15	<b>Gefið barninu ekki meira að borða næstu 2 klukkustundirnar.</b>	

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur inn of mikið af SUSTIVA hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

### **Ef gleymist að taka SUSTIVA**

Reyndu að gleyma ekki skammti. **Ef þú gleymir skammti** skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafraeðing.

### **Ef hætt er að nota SUSTIVA**

**Þegar þú átt orðið lítið magn eftir af SUSTIVA** skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafraeðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafraeðings eða hjúkrunarfraeðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna SUSTIVA eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við SUSTIVA, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að SUSTIVA meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu SUSTIVA meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Í einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka SUSTIVA inn fyrir svefn og á tóman maga. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfar eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru tíðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.

### **Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:**

#### **Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)**

- útbrot

#### **Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)**

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægistruflanir
- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kvíði, þunglyndi

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

**Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)**

- taugaveiklun, gleymska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum
- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisýki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

**Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)**

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarígræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.
- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega
- sjálfsvíg.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á SUSTIVA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**SUSTIVA inniheldur**

- Hvert hart hylki af SUSTIVA inniheldur 100 mg af virka efninu efavírenz.

- Önnur innihaldsefni duftsins í harða hylkinu eru: Natríumlaurylsúlfat, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat og natríumglýkólatsterkja.
- Hylkið sjálft inniheldur: Gelatín, natríumlaurylsúlfat, títantvíoxíð (E171) og kísiltvíoxíð (E551).
- Á hylkin er prentað með bleki sem inniheldur karmín (E120), indigotín (E132) og títantvíoxíð (E171).

#### **Lýsing á útliti SUSTIVA og pakkingastærðir**

SUSTIVA 100 mg hörð hylki eru í glösum sem innihalda 30 hylki.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

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

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

#### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

#### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

SUSTIVA 200 mg hörð hylki  
efavírenz

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA
3. Hvernig nota á SUSTIVA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SUSTIVA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju það er notað**

SUSTIVA, sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV-1** sýkingu með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglunga og börn 3 mánaða og eldri og sem vega að minnsta kosti 3,5 kg.

Læknirinn hefur ávísað SUSTIVA fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar SUSTIVA er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

### **2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA**

**Ekki má nota SUSTIVA**

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægan hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- **ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.**
- **ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.**
- **ef þú ert að taka eitthvert** eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Sustiva“):
  - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)
  - **bepriðil** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)

- **cisapríð** (notað til að meðhöndla brjóstsviða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdroergotamín, ergonóvín og metýlergonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitriptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **elbasvir eða grazoprevir** (notað gegn lifrabólgu C)
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruæfni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)**
- **tríazól sveppasýkingalyf,**
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafíkn)

segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða SUSTIVA getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað SUSTIVA frá því að verka á tilskilinn hátt.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en SUSTIVA er notað.

- **SUSTIVA verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á SUSTIVA meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis SUSTIVA.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.
- **Láttu læknum vita:**
  - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu,** þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrytnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
  - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveiki lyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóin. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti lækurinn þurft að athuga styrk flogaveiki lyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af SUSTIVA. Lækurinn gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf.
  - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Lækurinn getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka SUSTIVA** (sjá kafla 2 *Ekki má nota SUSTIVA*)
  - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- **Pegar þú hefur hafið SUSTIVA meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:**
  - **merki um svima, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
  - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka SUSTIVA og láttu lækninn þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af SUSTIVA.
  - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
  - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamshyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

### Börn og unglíngar

Ekki er ráðlagt að nota SUSTIVA hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða eða vega minna en 3,5 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum SUSTIVA.

### Notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA

**Þú mátt ekki nota SUSTIVA með ákveðnum lyfjum.** Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má nota SUSTIVA, í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruæfni (Jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

**Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.**

SUSTIVA getur milliverkað við önnur lyf, þ.á. m. jurtablöndur eins og *ginkgo biloba*. Afleiðingin getur haft áhrif á magn SUSTIVA eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum þá getur læknirinn þinn þurft að aðlaga skammtinn þinn eða athugað blóðgildi þín. **Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:**

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
  - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Læknirinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
  - maraviroc



- samsett lyf sem inniheldur efavírenz, emtricíabín og tenofóvír, sem er þekkt sem Atripla. Ekki á að taka SUSTIVA með Atripla nema lækurinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevír, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcin, rífabútín, rífampícín. Lækurinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki þá getur verið að lækurinn ávísi hærri skammti af SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
  - vorikónazól. SUSTIVA getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af SUSTIVA í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavírenz. Þú verður að athuga þetta við lækurinn fyrst.
  - ítrakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
  - posakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við sýkingum af völdum sníkjudýra:**
  - praziquantel: SUSTIVA getur minnkað magn praziquantels í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman, getur lækurinn þurft að ráðleggja þér að auka skammt praziquantels.
- **Lyf við malaríu:**
  - Artemeter/lumefantrín: SUSTIVA getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
  - Atóvakón/prógúaníl: SUSTIVA getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóin, fenóbarbital. SUSTIVA getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að SUSTIVA virki. Lækurinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. SUSTIVA getur minnkað magn statína í blóðinu. Lækurinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópíatáfíkn) lækurinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Metamízól**, lyf notað við verkjum og hita.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi) lækurinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): lækurinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar sem eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka SUSTIVA getur lækurinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímus eða takrólímus** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka SUSTIVA eða hættir töku þess, þá mun lækurinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstgjöf og frjósemi). SUSTIVA getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið SUSTIVA og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að SUSTIVA meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnir virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem er notað til að minnka hættu á að blóð kekkist): lækurinn getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda)
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
  - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
  - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
  - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókínólónar eða imidazól.

#### **Notkun SUSTIVA með mat eða drykk**

Notkun SUSTIVA á tóman maga getur fækkað aukaverkunum.

#### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

**Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með SUSTIVA stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.** Hugsanlega fer lækurinn fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en SUSTIVA meðferð hefst.

**Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á SUSTIVA meðferð stendur** skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

**Greindu læknum án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota SUSTIVA ef þú og lækurinn teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið SUSTIVA eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur lækurinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

**Þú átt ekki að hafa barn á brjósti á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.**

**Ekki er mælt með** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf **átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

#### **Akstur og notkun véla**

**SUSTIVA inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.**

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.

## SUSTIVA inniheldur

342 mg af laktósa í hverjum 600 mg dagskammti.

Ef lækurinn hefur sagt að þú sért með óþol gagnvart sumum sykrum, hafðu þá samband við lækurinn áður en þú notar þetta lyf.

### 3. Hvernig nota á SUSTIVA

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækurinn gefur þér leiðbeiningar um rétta skammtinn.

SUSTIVA er ætlað til inntöku. Mælt er með því að SUSTIVA sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn. Þetta getur minnkað áhrif sumra aukaverkana (svo sem sundls, sljóleika). Tómur magi er skilgreindur þannig: 1 klukkustund er í næstu máltíð eða 2 klukkustundir eru líðnar eftir síðustu máltíð.

Skammturinn fyrir fullorðna er 600 mg einu sinni á dag.

- Vera kann að auka eða minnka þurfi SUSTIVA skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA).

SUSTIVA verður að taka inn daglega.

SUSTIVA á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu.

SUSTIVA verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.

#### Notkun handa börnum og unglungum


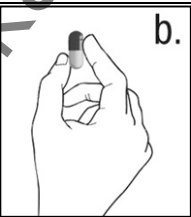
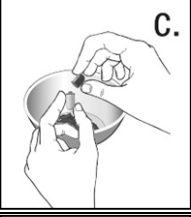


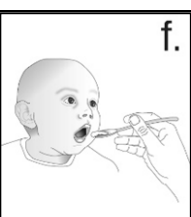
SUSTIVA 200 mg hörð hylki má nota fyrir börn og unglunga, 3 mánaða og eldri sem eru a.m.k. 3,5 kg og sem geta gleypst hylkin. Hægt er að opna hylkið og taka innihaldið út og gefa með litlu magni af fæðu ef börn geta ekki gleypst hylkið.

- Skammturinn fyrir börn og unglunga er reiknaður út frá líkamsþyngd og er tekinn einu sinni á dag, sjá eftirfarandi:

Líkamsþyngd kg	SUSTIVA Skammtur (mg)	Fjöldi hylkja eða taflna og styrkur sem gefa skal
3,5 til <5	100	eitt 100 mg hylki
5 til <7,5	150	eitt 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
7,5 til <15	200	eitt 200 mg hylki
15 til <20	250	eitt 200 mg hylki + eitt 50 mg hylki
20 til <25	300	þrjú 100 mg hylki
25 til <32,5	350	þrjú 100 mg hylki + eitt 50 mg hylki
32,5 til <40	400	tvö 200 mg hylki
≥40	600	ein 600 mg tafla EDA þrjú 200 mg hylki

Hjá börnum SUSTIVAskem ekki geta gleypst hylkin getur verið að lækur ráðleggi að harða hylkið sé tekið í sundur og innihaldi þess sé blandað litlum (1-2 teskeiðar) fæðuskammti (t.d. jógúrt). Taka verður hylkin varlega í sundur til að koma í veg fyrir að innihaldið hellist niður eða dreifist um andrúmsloftið. Haldið hylkinu lóðréttu þannig að hettan á hylkinu snúi upp á við og síðan skal toga hettuna af meginhylkinu. Notið lítið ílát til að blanda í. Blönduna þarf að gefa inn eins fljótt og unnt er, en eigi síðar en 30 mínútum eftir að blöndun hefur átt sér stað. Gangið úr skugga um að barnið borði allan skammtinn af blöndunni sem gerð er úr fæði og innihaldi hylkis. Bætið við aukalega litlum skammti (u.þ.b. 2 teskeiðum) af fæðu í tómt blöndunarílatið, og hrærið til að ganga úr skugga um að ekkert sé eftir af lyfjaleifum í ílátinu og látið síðan barnið borða allan skammtinn aftur. Ekki á að gefa barninu frekara fæði í allt að 2 klukkustundir. Lækurinn getur einnig ráðlagt þessa aðferð við lyfjagjöf SUSTIVA þegar um er að ræða fullorðna sem ekki geta gleypst hörð hylki.

## Leiðbeiningar um hylkisdreifingu:

1	Forðist að gefa daglegan skammt af SUSTIVA innan klukkustundar frá máltíð.	
2	Þvoið ykkur um hendurnar áður og eftir að innihaldi hylkis var dreift.	
3	Veljið mjúkan mat sem barninu geðjast að. Dæmi um mjúk matvæli eru eplasósa, vínberjahlaup, jógúrt eða ungbarnamjólkurblanda. Í rannsókn á því hvaða bragð hentaði best hlaut SUSTIVA blandað vínberjahlaupi hæstu einkunnina.	
4	Setjið 1-2 teskeiðar af matnum í lítið ílát (mynd a).	 a.
5	<b>Opna þarf SUSTIVA hylki varlega yfir matarílátinu, eins og lýst er í skrefum 6-7, svo innihaldið fari ekki til spillis.</b>	
6	Hafið hendurnar yfir ílátinu, haldið á hylkinu þannig að hettan vísir upp (sjá mynd b).	 b.
7	Dragið hettuna varlega ofan af meginhluta hylkisins (mynd c).	 c.
8	Dreifið innihaldi hylkisins yfir matinn (mynd d).	 d.
9	Ef sólarhringsskammtur er meira en eitt hylki skal fara að skrefum 5-8 fyrir hvert hylki. <b>Ekki</b> stækka matarskammtinn.	
10	Hrærið saman innihaldi hylkisins og matnum (mynd e).	 e.
<b>Ljúka þarf skrefum 11-14 innan 30 mínútna frá blöndun:</b>		
11	Gefið barninu matar- og lyfjablönduna og sjáið til þess að hann eða hún klári matarskammtinn (mynd f).	 f.
12	Bætið smáræði (um það bil 2 teskeiðum) af matnum í tómt blöndunarílatið (mynd a).	
13	Hrærið í til að vera viss um að engar lyfjaleifar séu eftir í ílátinu (mynd e).	
14	Látið barnið líka klára þennan skammt (mynd f).	
15	<b>Gefið barninu ekki meira að borða næstu 2 klukkustundirnar.</b>	

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur inn of mikið af SUSTIVA hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

### **Ef gleymist að taka SUSTIVA**

Reyndu að gleyma ekki skammti. **Ef þú gleymir skammti** skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota SUSTIVA

**Þegar þú átt orðið lítið magn eftir af SUSTIVA** skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna SUSTIVA eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við SUSTIVA, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að SUSTIVA meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu SUSTIVA meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Í einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka SUSTIVA inn fyrir svefn og á tóman maga. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfar eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru tíðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.

**Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:**

**Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)**

- útbrot

**Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)**

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægistruflanir- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kvíði, þunglyndi

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkun gildi lifrarensíma í blóði

- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

#### **Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)**

- taugaveiklun, gleymaska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum
- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisyki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

#### **Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)**

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.
- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega
- sjálfsvíg.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **5. Hvernig geyma á SUSTIVA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

### **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

#### **SUSTIVA inniheldur**

- Hvert hart hylki af SUSTIVA inniheldur 200 mg af virka efninu efavírenz.
- Önnur innihaldsefni duftsins í harða hylkinu eru: Natríumlaurýlsúlfat, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat og natríumglýkólatsterkja.
- Hylkið sjálft inniheldur: Gelatín, natríumlaurýlsúlfat, gult járnóxíð (E172) og kísiltvíoxíð (E551).

- Á hylkin er prentað með bleki sem inniheldur karmín (E120), indigótín (E132) og títantvíoxíð (E171).

#### **Lýsing á útliti SUSTIVA og pakkningastærðir**

SUSTIVA 200 mg hörð hylki eru í glösum sem innihalda 90 hylki og í pakkningum sem innihalda 42 x 1 hylki í ál/PVC rifgötuðum stakskammtaþynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

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

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

#### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

#### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### SUSTIVA 600 mg filmuhúðaðar töflur efavírenz

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA
3. Hvernig nota á SUSTIVA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SUSTIVA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um SUSTIVA og við hverju það er notað

SUSTIVA, sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV** sýkingu með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglunga og börn 3 mánaða og eldri og sem vega að minnsta kosti 3,5 kg.

Læknirinn hefur ávísað SUSTIVA fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar SUSTIVA er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

#### 2. Áður en byrjað er að nota SUSTIVA

##### Ekki má nota SUSTIVA

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægán hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.
- **ef þú ert að taka eitthvert** eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Sustiva“):
  - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)
  - **bepriðil** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)



- **cisapríð** (notað til að meðhöndla brjóstsviða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdroergotamín, ergonóvín og metýlergonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitriptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **elbasvir eða grazoprevir** (notað gegn lifrabólgu C)
- **Jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruæfni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)**
- **tríazól sveppasýkingalyf,**
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafíkn)

segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða SUSTIVA getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað SUSTIVA frá því að verka á tilskilinn hátt.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en SUSTIVA er notað.

- **SUSTIVA verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á SUSTIVA meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis SUSTIVA.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.
- **Láttu læknum vita:**
  - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu,** þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrytnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
  - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveiki lyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóin. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti lækningin þurft að athuga styrk flogaveiki lyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af SUSTIVA. Lækningin gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf.
  - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Lækningin getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka SUSTIVA** (sjá kafla 2 *Ekki má nota SUSTIVA*)
  - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- **Pegar þú hefur hafið SUSTIVA meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:**
  - **merki um svima, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
  - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka SUSTIVA og láttu lækinn þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af SUSTIVA.
  - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
  - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamshyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

### Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota SUSTIVA hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða eða vega minna en 3,5 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum.

### Notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA

**Þú mátt ekki nota SUSTIVA með ákveðnum lyfjum.** Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má taka SUSTIVA, í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruæfni (Jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

**Látið lækinn** eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

SUSTIVA getur milliverkað við önnur lyf, þ.á. m. jurtablöndur eins og *ginkgo biloba*. Afleiðingin getur haft áhrif á magn SUSTIVA eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum þá getur lækinn þinn þurft að aðlaga skammtinn þinn eða athugað blóðgildi þín. **Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:**

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
  - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Lækinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
  - maraviroc

- samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícíabín og tenofóvír Ekki á að taka SUSTIVA nema lækurinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevír, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcin, rífabútín, rífampícín. Lækurinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki þá getur verið að lækurinn ávísi hærri skammti af SUSTIVA.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
  - vorikónazól. SUSTIVA getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af SUSTIVA í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavírenz. Þú verður að athuga þetta við lækurinn fyrst.
  - ítrakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
  - posakónazól. SUSTIVA getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við sýkingum af völdum sníkjudýra:**
  - praziquantel: SUSTIVA getur minnkað magn praziquantels í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman, getur lækurinn þurft að ráðleggja þér að auka skammt praziquantels.
- **Lyf við malaríu:**
  - Artemeter/lumefantrín: SUSTIVA getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
  - Atóvakón/prógúaníl: SUSTIVA getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóin, fenóbarbital. SUSTIVA getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að SUSTIVA virki. Lækurinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. SUSTIVA getur minnkað magn statína í blóðinu. Lækurinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópíatáfíkn) lækurinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Metamízól**, lyf notað við verkjum og hita.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi) lækurinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): lækurinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar sem eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka SUSTIVA getur lækurinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímus eða takrólímus** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka SUSTIVA eða hættir töku þess, þá mun lækurinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstgjöf og frjósemi). SUSTIVA getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið SUSTIVA og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að SUSTIVA meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnir virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem er notað til að minnka hættu á að blóð kekkist): lækningarnir getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda)
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
  - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
  - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
  - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókínólónar eða imidazól.

#### **Notkun SUSTIVA með mat eða drykk**

Notkun SUSTIVA á tóman maga getur fækkað aukaverkunum. Fordast á neyslu greipaldinsafa þegar SUSTIVA er tekið.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

**Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með SUSTIVA stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.** Hugsanlega fer lækningarnir fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en SUSTIVA meðferð hefst.

**Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á SUSTIVA meðferð stendur** skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

**Greindu lækningarnir án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota SUSTIVA ef þú og lækningarnir teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá lækningarnum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið SUSTIVA eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur lækningarnir óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

**Þú átt ekki að hafa barn á brjósti** á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.

**EKKI er mælt með** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf **átt þú að ræða það við lækningarnir eins fljótt og auðið er.**

#### **Akstur og notkun véla**

**SUSTIVA inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.**

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.

## **SUSTIVA inniheldur laktósa í hverjum 600 mg dagskammti.**

Ef læknirinn hefur sagt að þú sért með óþol gagnvart sumum sykrum, hafðu þá samband við lækninn áður en þú notar þetta lyf.

### **3. Hvernig nota á SUSTIVA**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Skammturinn fyrir fullorðna er 600 mg einu sinni á dag.
- Vera kann að auka eða minnka þurfi SUSTIVA skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: notkun annarra lyfja samhliða SUSTIVA).
- SUSTIVA er ætlað til inntöku. Mælt er með því að SUSTIVA sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn. Þetta getur minnkað áhrif sumra aukaverkana (svo sem sunds, sljóleika). Tómur magi er skilgreindur þannig: 1 klukkustund er í næstu máltíð eða 2 klukkustundir eru liðnar eftir síðustu máltíð.
- Mælt er með því að taflan geypist í heilu lagi með vatni.
- SUSTIVA verður að taka inn daglega.
- SUSTIVA á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu. SUSTIVA verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

- SUSTIVA filmuhúðaðar töflur henta ekki börnum sem veга minna en 40 kg.
- Skammturinn fyrir börn sem veга 40 kg eða meira er 600 mg einu sinni á dag.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur inn of mikið af SUSTIVA hafðu samband við skaltu ráðfæra þig við lækninn eða næsta hafa samband við sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

#### **Ef gleymist að taka SUSTIVA**

Reyndu að gleyma ekki skammti. Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing.

#### **Ef hætt er að nota SUSTIVA**

Þegar þú átt orðið lítið magn eftir af SUSTIVA skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna SUSTIVA eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við SUSTIVA, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að SUSTIVA meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu SUSTIVA meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka SUSTIVA inn fyrir svefn og á tóman maga. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfar eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru tíðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í SUSTIVA meðferð.

**Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:**

**Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)**

- útbrot

**Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)**

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægistruflanir
- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kvíði, þunglyndi

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

**Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)**

- taugaveiklun, gleymska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum
- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisýki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

*Blóðrannsóknir geta sýnt:*

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

**Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)**

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarígræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.

- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega
- sjálfsvíg

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á SUSTIVA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### SUSTIVA inniheldur

- Hver SUSTIVA filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af virka efninu efavírenz.
- Önnur innihaldsefni töflukjarnans eru: Natríumkroskarmellósi, míkrokristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaehýdrat og magnesíumsterat.
- Filmuhúðin inniheldur: Hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnóxíð (E172) og carnauba vax.
- Töflurnar eru áletraðar með bleki sem inniheldur hýprómellósa (E464), própýlenglýkól, karmín (E120), indígókarmín (E132) og títantvíoxíð (E171).

### Lýsing á útliti SUSTIVA og pakkingastærðir

SUSTIVA 600 mg filmuhúðaðar töflur eru í flöskum með 30 töflur.

SUSTIVA 600 mg filmuhúðaðar töflur eru jafnvel í pakkingum sem innihalda 30 x 1 eða fjölpakkingar með 90 (3 pakkingar með 30 x 1) töflur í ál/PVC rifgötuðum stakskammtaþynnum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL  
Bretland

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi