

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 50 mg kapsel, hard  
SUSTIVA 100 mg kapsel, hard  
SUSTIVA 200 mg kapsel, hard

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### SUSTIVA 50 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder 50 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 28,5 mg laktose (som monohydrat).

### SUSTIVA 100 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder 100 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 57,0 mg laktose (som monohydrat).

### SUSTIVA 200 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder 200 mg efavirenz.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 114 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

### SUSTIVA 50 mg kapsel, hard

Mørke gule og hvite, påtrykt med "SUSTIVA" på den mørke gule toppen og "50 mg" på den hvite hoveddelen.

### SUSTIVA 100 mg kapsel, hard

Hvite, påtrykt med "SUSTIVA" på hoveddelen og "100 mg" på toppen.

### SUSTIVA 200 mg kapsel, hard

Mørke gule, påtrykt med "SUSTIVA" på hoveddelen og "200 mg" på toppen.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

SUSTIVA er indisert ved antiviral kombinasjonsbehandling av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1)-infiserte voksne, ungdommer og barn i alderen 3 måneder og eldre som veier minst 3,5 kg.

SUSTIVA er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med fremskreden HIV sykdom, dvs. hos pasienter med CD4 tall  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup> eller mislykket behandling med regimer som inneholder proteasehemmere. Selv om det ikke er dokumentert kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere, er det foreløpig ufullstendige data angående effekten av kombinasjonsbehandling basert på proteasehemmere etter at regimer som inneholder SUSTIVA har mislykkes.

For et sammendrag av klinisk og farmakodynamisk informasjon, se pkt. 5.1.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

### Dosering

Efavirenz må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

For å forbedre toleransen for bivirkninger i nervesystemet, anbefales det at dosen tas ved sengetid (se pkt. 4.8).

### *Voksne*

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en nukleosid analog reverstranskriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt én gang daglig.

### *Dosejustering*

Hvis efavirenz gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenz-dosen må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol seponeres, skal den opprinnelige dosen med efavirenz gjenopptas (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz gis samtidig med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en økning av dosen med efavirenz til 800 mg/dag overveies (se pkt. 4.5).

### *Barn og ungdom (3 måneder til 17 år)*

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller NRTI for pasienter mellom 3 måneder og 17 år er beskrevet i tabell 1. Efavirenz hele, harde kapsler skal bare gis til barn som man vet kan svelge harde kapsler.

**Tabell 1: Barnedosering som skal administreres en gang daglig\***

Kroppsvekt kg	SUSTIVA Dose (mg)	Antall kapsler eller tabletter, og styrke som skal administreres
3,5 til < 5	100	Én 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	Én 100 mg kapsel + én 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	Én 200 mg kapsel
15 til < 20	250	Én 200 mg kapsel + én 50 mg kapsel
20 til < 25	300	Tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	Tre 100 mg kapsler + én 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	To 200 mg kapsler
≥ 40	600	Én 600 mg kapsel ELLER tre 200 mg kapsler

\*For informasjon om biotilgjengelighet for kapslinnhold blandet med bærere i form av mat, se pkt. 5.2.

## Spesielle pasientgrupper

### *Redusert nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av en dose efavirenz utskilles imidlertid uforandret i urinen, så en redusert nyrefunksjon bør ha minimal påvirkning på utskillelsen av efavirenz (se pkt. 4.4).

### *Redusert leverfunksjon*

Pasienter med mild leversykdom kan behandles med sin vanlige anbefalte dose efavirenz. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på doserelaterte bivirkninger, spesielt symptomer fra nervesystem (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av efavirenz hos barn under 3 måneder eller barn som veier mindre enn 3,5 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Det anbefales at SUSTIVA tas på tom mage. Den økte konsentrasjonen av efavirenz som er observert når SUSTIVA tas sammen med mat kan gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Pasienter som ikke kan svelge*

Kapsler med granulat: for pasienter som er minst tre måneder gamle og som veier minst 3,5 kg, som ikke kan svelge kapsler, kan kapselens innhold administreres med en liten mengde mat ved hjelp av administrasjon med granulat (se punkt 6.6 for instruksjoner). Ingen ytterligere mat skal fortæres av barnet før 2 timer etter administrasjon av efavirenz.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrasjon med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), fordi konkurransen med efavirenz om CYP3A4 kan resultere i en hemming av metabolismen av disse legemidlene, og skape et potensiale for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon] (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av elbasvir og grazoprevir, på grunn av potensiell betydelige reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5).

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) må ikke brukes sammen med efavirenz på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5).

Pasienter med:

- tidligere historie med plutselig død eller medfødt forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogram i familien, eller med enhver annen klinisk tilstand kjent for å forlenge QTc-intervallet.
- tidligere symptomatiske hjertearytmier eller med klinisk relevant bradykardi eller med kongestiv hjertesvikt fulgt av redusert sammentrekningshyppighet i ventre ventrikel.

- alvorlige forstyrrelser i elektrolyttbalansen, f.eks. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (pro-arytmika).

Disse legemidlene inkluderer:

- antiarytmika i klasse IA og III,
- nevroleptika, antidepressiva,
- visse antibiotika inkludert noen legemidler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- og triazoltypen,
- visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- visse antimalariamidler,
- metadon.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Efavirenz må ikke brukes alene i behandlingen av HIV eller legges til som eneste nye legemiddel i et behandlingsregime som svikter. Resistente virus oppstår raskt når efavirenz administreres som monoterapi. Når nytt antiretroviralt legemiddel til bruk i kombinasjon med efavirenz skal velges, må potensialet for viral kryssresistens overveies (se pkt. 5.1).

Det anbefales ikke å gi efavirenz sammen med kombinasjonstabletten som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil hvis ikke det er nødvendig for justering av dosen (f.eks. med rifampicin).

Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5). Samtidig administrering av velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glecaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba* ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Ved samtidig forskrivning av andre legemidler med efavirenz bør de respektive preparatomtalene konsulteres.

Hvis et antiretroviralt legemiddel i et kombinasjonsregime må seponeres pga mistanke om intoleranse, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig. Behandlingen med antivirale legemidler skal startes igjen samtidig når intoleransesyndromene er forsvunnet. Periodevis monoterapi med gradvis reintroduksjon av antiretrovirale legemidler er ikke anbefalt fordi det øker muligheten for seleksjon av resistente virus.

#### Utslett

Mildt til moderat utslett er rapportert i kliniske studier med efavirenz og forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner. Kraftige utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sår dannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz må seponeres hos pasienter som utvikler kraftige utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinnen eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig for å unngå dannelse av resistente virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz til pasienter som avsluttet behandling med andre antiretrovirale legemidler i NNRTI-gruppen, er begrenset (se pkt. 4.8). Efavirenz anbefales ikke til pasienter som har hatt en

livstruende kutan reaksjon (f.eks Stevens-Johnson syndrom) mens de ble behandlet med et annet NNRTI.

### Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få disse alvorlige psykiatriske bivirkningene. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart for å få vurdert muligheten for at symptomene kan skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (se pkt. 4.8).

### Symptomer fra nervesystemet

Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsighet, konsentrasjonsproblemer og unormale drømmer er hyppig rapporterte bivirkninger hos pasienter som får efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Pasientene må informeres om at dersom disse vanlige symptomene opptrer, er det sannsynlig at de forbedres ved fortsatt behandling og at de ikke er et tegn på at etterfølgende mindre hyppige psykiatriske symptomer vil oppstå.

### Krampeanfall

Kramper har vært sett hos voksne og pediatrike pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med epileptiske anfall i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antiepileptika som hovedsakelig metaboliseres via leveren, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital, kan det være påkrevet med periodisk overvåkning av plasmanivåene. Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ble redusert i en interaksjonsstudie der karbamazepin ble gitt sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises hos pasienter med epilepsi i anamnesen.

### Leverreaksjoner

Noen få rapporter viser forekomst av leversvikt hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzymmer bør overveies hos pasienter uten tidligere leverdysfunksjon eller andre risikofaktorer.

### Effekt av matinntak

Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz (se punkt 5.2) og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.8). Det anbefales at efavirenz tas på tom mage, helst ved sengetid.

### Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

## Vekt og metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

## Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

## QTc-forlengelse

QTc-forlengelse har blitt observert ved bruk av efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Alternativer til efavirenz bør vurderes når det administreres sammen med et legemiddel med kjent risiko for torsades de pointes, eller når det administreres til pasienter med en høyere risiko for torsades de pointes.

## Spesielle pasientgrupper

### *Lever sykdom*

Efavirenz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2) og anbefales ikke hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon på grunn av utilstrekkelige data til å bestemme hvorvidt en dosejustering er påkrevet. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 og det er begrenset klinisk erfaring fra pasienter med kronisk leversykdom, må forsiktighet utvises når efavirenz administreres til pasienter med svakt redusert leverfunksjon. Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på doseavhengige bivirkninger, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt ved bruk av efavirenz hos pasienter med alvorlig underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdommen eller vedvarende økning i serum transaminaser til mer enn 5 ganger øvre normal verdi, bør fordelene ved fortsatt behandling med efavirenz vurderes mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes (se pkt. 4.8).

Overvåkning av leverenzymene er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men siden mindre enn 1 % av efavirenzdosen utskilles uforandret i urinen burde svekket nyrefunksjon påvirke

utskillelsen av efavirenz minimalt (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt, og tett oppfølging er anbefalt hos slike pasienter.

#### *Eldre*

Det er for få eldre pasienter som er vurdert i kliniske studier til at man kan avgjøre om eldre pasienter responderer annerledes enn yngre pasienter.

#### Pediatrik populasjon

Efavirenz er ikke undersøkt hos barn som er under 3 måneder eller veier mindre enn 3,5 kg. Derfor bør efavirenz ikke gis til barn under 3 måneder.

Utslett ble rapportert hos 59 av 182 barn (32 %) behandlet med efavirenz, og var alvorlig hos seks pasienter. Profylaktisk behandling med egnede antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

#### Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Andre forbindelser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz hemmer også CYP3A4 *in vitro*. Det er derfor en teoretisk mulighet for at efavirenz til å begynne med kan øke eksponeringen av CYP3A4-substrater og forsiktighet skal utvises for CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9, men hemming av disse enzymene er også sett *in vitro* og den totale effekten av samtidig administrering av substrater av disse enzymene er uklar (se pkt. 5.2).

Eksponeringen for Efavirenz kan økes når legemidlet gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer CYP3A4 eller CYP2B6-aktiviteten. Forbindelser eller urtepreparater (f. eks. *Ginkgo biloba* ekstrakter og Johannesurt) som inducerer disse enzymene kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av Johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av *Ginkgo biloba* ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

#### *QT-forlengende legemidler*

Efavirenz er kontraindisert ved samtidig administrering med legemidler (kan forårsake forlenget QTc-intervall og torsades de pointes) slik som: antiarytmika i klasse IA og III; nevroleptika og antidepressiva; visse antibiotika inkludert noen midler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- eller triazoltypen; visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol); cisaprid; flekainid; visse antimalariamidler og metadon (se pkt. 4.3).

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Efavirenz må ikke gis sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin)



fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

#### *Elbasvir/grazoprevir*

Samtidig administrering av efavirenz og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert fordi det kan føre til tap av virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes betydelige reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir, forårsaket av CYP3A-induksjon. (se pkt. 4.3).

#### *Johannesurt (Hypericum perforatum)*

Samtidig administrering av efavirenz og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene av efavirenz kan bli redusert ved samtidig bruk av johannesurt fordi johannesurt kan indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og, om mulig, efavirensnivåene må kontrolleres. Efavirensnivåene kan øke etter seponering av johannesurt, og det kan være nødvendig å justere efavirensdosen. Den induserende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling (se pkt 4.3).

#### Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom efavirenz og proteasehemmere, andre antiretrovirale preparater enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 2 nedenfor (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔” og en gang hver 8. eller 12. time som “q8t” eller “q12t”). Konfidensintervall på 90 % eller 95 % er angitt i parentes hvis tilgjengelig. Studiene ble utført med friske frivillige dersom ikke annet er angitt.

**Tabell 2: Interaksjoner mellom efavirenz og andre legemidler hos voksne**

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Antivirale midler mot HIV</b>		
<b>Proteasehemmere (PI)</b>		
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/100 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administrering av atazanavir med en NNRT-hemmer er påkrevet, kan en økning av dosen av både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, vurderes sammen med tett klinisk overvåking.
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/200 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C <sub>min</sub> kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning	

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelvåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<p>Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg to ganger daglig*/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)</p> <p>*lavere enn anbefalte doser, liknende funn er forventet ved anbefalte doser.</p>	<p>Darunavir: AUC : ↓ 13 % C<sub>min</sub> : ↓ 31 % C<sub>max</sub>: ↓ 15% (CYP3A4 induksjon)</p> <p>Efavirenz: AUC : ↑21 % C<sub>min</sub>: ↑17 % C<sub>max</sub>: ↑ 15% (CYP3A4 hemming)</p>	<p>Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig kan resultere i suboptimal darunavir C<sub>min</sub>. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, skal et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Denne kombinasjonen bør brukes med forsiktighet. Se også raden for ritonavir nedenfor.</p>
<p>Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.</p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor.</p>
<p>Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz</p>	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt</p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.</p>
<p>Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz</p>	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt</p>	<p>Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.</p>
<p>Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t/200 mg en gang daglig)</p>	<p>Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40 % En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1 000 mg q8h ble gitt sammen med efavirenz 600 mg daglig (CYP 3A4-induksjon)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon</p>	<p>Den kliniske betydningen av den reduserte indinavirkonsentrasjonen er ikke kjent, men graden av den observerte farmakokinetiske interaksjonen bør tas i betraktning når man velger et behandlingsregime som består av både efavirenz og indinavir.</p> <p>Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p> <p>Se også raden for ritonavir nedenfor.</p>

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)	Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6t til ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 til ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Geometrisk gjennomsnittlig C <sub>min</sub> for indinavir (0,33 mg/l) når det ble gitt sammen med ritonavir og efavirenz, var høyere enn gjennomsnittlig historisk C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) når indinavir ble gitt alene i dosen 800 mg q8t. Hos HIV-1-infiserte pasienter (n = 6) var farmakokinetikken av indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med dataene hos friske frivillige.	
Lopinavir/Ritonavir bløte kapsler eller mikstur/Efavirenz  Lopinavir/Ritonavir tabletter/ Efavirenz  (400/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)  (500/125 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Vesentlig reduksjon i eksponeringen for lopinavir  Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40 %  Lopinavirkonsentrasjoner tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz	Sammen med efavirenz bør en økning av dosen av lopinavir/ritonavir bløt kapsel eller mikstur med 33% overveies (4 kapsler/~6,5 ml to ganger daglig i stedet for 3 kapsler/5 ml to ganger daglig). Forsiktighet må utvises siden denne dosejusteringen kan være utilstrekkelig hos noen pasienter. Dosen av lopinavir/ritonavir tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig når den gis sammen efavirenz 600 mg en gang daglig. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8t/600 mg en gang daglig)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33) Kombinasjonen ble vanligvis godt tolerert.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Ritonavir/Efavirenz (500 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C <sub>max</sub> : ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C <sub>max</sub> : ↔ Morgen C <sub>min</sub> : ↑ 42 (↑ 9 til ↑ 86) <sup>b</sup> Kveld C <sub>min</sub> : ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50) <sup>b</sup> Efavirenz AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46) <sup>b</sup> (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme) Når efavirenz ble gitt sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig, var kombinasjonen ikke godt tolerert (f.eks. forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og økning av leverenzymen). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.	På grunn av en mulig farmakodynamisk interaksjon bør muligheten for økning i forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz tas i betraktning når efavirenz brukes sammen med lavdose ritonavir.
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling. Se også raden for ritonavir ovenfor. Bruk av efavirenz i kombinasjon med saquinavir som eneste proteasehemmer anbefales ikke.
<b>CCR5 antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 4 5% (↓ 38 til ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Konsentrasjoner av efavirenz er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Se preparatomtale (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
<b>Hemmere av integrase fiberoverføring</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose/ - )	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1 induksjon)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>NRT-hemmere og NNRT-hemmere</b>		
NRT-hemmere/Efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier med efavirenz og NRT-hemmere er ikke gjennomført for andre substanser enn lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproksil. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden NRT-hemmere metaboliseres på en annen måte enn efavirenz, og det er usannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
NNRT-hemmere/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Siden bruk av to NNRT-hemmere ikke har vist seg å være fordelaktig med hensyn til effekt og sikkerhet, anbefales ikke samtidig administrering av efavirenz og en annen NNRT-hemmer.
<b>Antivirale midler mot hepatitt C</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A induksjon - effekt på boceprevir) *0-8 timer Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 %	Laveste plasmakonsentrasjon av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Den kliniske betydningen av denne observerte nedgangen i laveste boceprevirkonsentrasjon er ikke vurdert direkte.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg hver 8. time/600 mg en gang daglig)	Telaprevir (750 mg hver 8. time): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A induksjon av efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir gis samtidig, bør doseringen av telaprevir være 1,125 mg hver 8. time.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Simeprevir/Efavirenz (150 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	<p>Simeprevir:  AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74)  C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56)  C<sub>min</sub>: ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 % (CYP3A4 enzyminduksjon)</p>	<p>Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz resulterte i signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av simeprevir på grunn av CYP3A induksjon av efavirenz, som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz anbefales ikke.</p>
Sofosbuvir/ velpatasvir	<p>↔sofosbuvir  ↓velpatasvir  ↔efavirenz</p>	<p>Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz resulterte i en reduksjon (omtrent 50 %) i systemisk eksponering av velpatasvir. Virkningsmekanismen for er induksjon av CYP3A og CYP2B6 av efavirenz. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivingsinformasjon for sofosbuvir/velpatasvir for mer informasjon.</p>
Velpatasvir/ sofosbuvir/ voksilaprevir	<p>↓velpatasvir  ↓voksilaprevir</p>	<p>Samtidig administrering av velpatasvir/sofosbuvir/ voksilaprevir og efavirenz anbefales ikke, fordi dette kan redusere konsentrasjonen av velpatasvir og voksilaprevir. Se foreskrivingsinformasjon for velpatasvir/sofosbuvir/ voksilaprevir for mer informasjon.</p>
Protease-hemmer : Elbasvir/grazoprevir	<p>↓elbasvir  ↓grazoprevir  ↔efavirenz</p>	<p>Samtidig administrering av efavirenz og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert, fordi det kan føre til tap av virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes betydelige reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir, forårsaket av CYP3A-induksjon. Se foreskrivingsinformasjon for elbasvir/grazoprevir for mer informasjon.</p>

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glecaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivningsinformasjon for glecaprevir/pibrentasvir for mer informasjon.
<b>Antibiotika</b>		
Azitromycin/Efavirenz (600 mg enkeltdose/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg q12t/400 mg en gang daglig)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induksjon) Utslett ble sett hos 46 % av friske frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	Den kliniske betydningen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f. eks. azitromycin) kan overveies. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Andre makrolidantibiotika (f. eks. erytromycin)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induksjon)	Daglig dose av rifabutin bør økes med 50% når den gis sammen med efavirenz. Dobling av rifabutindosen overveies i behandlingsregimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med efavirenz. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig vurdert. Det bør tas hensyn til individuell toleranse og virologisk respons når dosen justeres (se pkt. 5.2).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Rifampicin/Efavirenz (600 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6-induksjon)	Sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer kan økning av daglig dose efavirenz til 800 mg gi samme eksponering som en daglig dose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for rifampicin, inkludert 600 mg.
<b>Antimykotika</b>		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg q12t/600 mg en gang daglig)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon i konsentrasjonen av itraconazol: CYP3A4 induksjon) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk endring.	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itraconazol, bør alternativ antimykotisk behandling overveies.
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg en gang daglig	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G induksjon)	Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz bør unngås medmindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg to ganger daglig/400 mg en gang daglig)  Vorikonazol/Efavirenz (400 mg to ganger daglig/300 mg en gang daglig)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** *sammenlignet med 200 mg to ganger daglig alene **sammenlignet med 600 mg en gang daglig alene (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme)	Når efavirenz gis sammen med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig, og dosen av efavirenz må reduseres med 50%, d.v.s. til 300 mg en gang daglig. Når behandling med vorikonazol avsluttes, bør initialdosen av efavirenz gjenopptas.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg en gang daglig/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.



Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Ketokonazol og andre imidazol-antimykotika	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
<b>ANTIMALARIA</b>		
<p>Artemeter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser av 4 tabletter hver i løpet av 3 dager/600 mg en gang daglig)</p> <p>Atovakvon og proguanil hydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔ (CYP3A4 induksjon)</p> <p>Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) (induksjon av glukuronisering)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Siden reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin, eller lumefantrin kan føre til redusert effekt av antimalariamiddel, anbefales forsiktighet når efavirenz og artemeter/lumefantrin tabletter gis sammen.</p> <p>Samtidig bruk av atovakvon/proguanil og efavirenz bør unngås.</p>
<b>Anthelmintika</b>		
Praziquantel/efavirenz (enkeltdose)	Praziquantel: AUC: ↓ 77 %	Samtidig bruk med efavirenz anbefales ikke på grunn av signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjoner av prazikvantel med risiko for behandlingssvikt på grunn av økt levermetabolisme av efavirenz. Hvis kombinasjonen er nødvendig, kan det vurderes om dosen av prazikvantel skal økes.
<b>SYREREDUSERENDE MIDLER</b>		
<p>Aluminiumhydroksid-magnesiumhydroksid-simetikon-antacida/Efavirenz (30 ml enkeltdose/400 mg enkeltdose)</p> <p>Famotidin/Efavirenz (40 mg enkeltdose/400 mg enkeltdose)</p>	Hverken aluminium/magnesiumhydroksid-antacida eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz.	Samtidig administrering av efavirenz med legemidler som endrer magesyrens pH, forventes ikke å påvirke absorpsjonen av efavirenz.
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 til ↑ 32) Disse endringene antas ikke å være klinisk signifikante.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner og effekt av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller reduseres av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) Reduksjon i konsentrasjonen av karbamazepin: CYP3A4-induksjon; reduksjon i konsentrasjonen av efavirenz. (CYP3A4 og CYP2B6-induksjon) Steady-state AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> for den aktive karbamazepinepoxid-metabolitten forble uendret. Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling. Alternativ antikonvulsiv behandling bør overveies. Plasmanivåene for karbamazepin bør overvåkes regelmessig.
Fenytoin, Fenobarbital og andre antikonvulsiva som er substrater for CYP450 isoenzymer	Interaksjonen er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning i plasmakonsentrasjonen av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrater for CYP450 isoenzymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når efavirenz gis sammen med et antikonvulsivt middel som er et substrat for CYP450 isoenzymer, må nivåene av de antikonvulsive midlene overvåkes regelmessig.
Valproinsyre/Efavirenz (250 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder at det ikke er noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz. Pasientene bør overvåkes med tanke på kontroll av kramper.
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatin og gabapentin utelukkende elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de vil konkurrere om de samme metabolske enzymer og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive Serotoninreopptakshemmere (SSRIs)</b>		
Sertralin/Efavirenz (50 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induksjon)	Sertralindosen bør økes i henhold til klinisk respons. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Paroksetin/Efavirenz (20 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Fluoksetin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har samme metabolske profil som paroksetin, d.v.s. sterk hemmende effekt på CYP2D6, forventes ingen interaksjon med fluoksetin.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>Noradrenalin og dopamin reopptakshemmere</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot)/600 mg en gang daglig]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 induksjon)	Økning i bupropiondose bør endres i henhold til klinisk respons, men anbefalt maksimaldose av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
<b>ANTIISTAMINER</b>		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse endringene er ikke antatt å være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>KARDIOVASKULÆRE MIDLER</b>		
<b>Kalsiumkanalblokkere</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Diltiazem:  AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79)  C<sub>max</sub>: ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68)  C<sub>min</sub>: ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>Desacetyldiltiazem:  AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69)  C<sub>min</sub>: ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyldiltiazem:  AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)  C<sub>max</sub>: ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44)  C<sub>min</sub>: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18)  C<sub>max</sub>: ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26)  (CYP3A4-induksjon)</p> <p>Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke antatt å være klinisk signifikante.</p>	Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nicardipin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkeren	Dosen av kalsiumkanalblokkeren bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for kalsiumkanalblokkeren).
<b>LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER</b>		
<b>HMG Co-A Reduktasehemmere</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Atorvastatin:  AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50)  C<sub>max</sub>: ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26)</p> <p>2-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23)</p> <p>4-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31)  C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51)</p> <p>Totalt aktive HMG Co-A-reduktasehemmere:  AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41)  C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av atorvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for atorvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Pravastatin:  AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57)  C<sub>max</sub>: ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av pravastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for pravastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Simvastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A - reductasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induksjon) Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirker ikke AUC eller C <sub>max</sub> -verdiene for efavirenz.	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av simvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for simvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, og det forventes derfor ingen interaksjon med efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA</b>		
Oralt: Etinyløstradiol+Norgestimol/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolismen) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske betydningen av disse virkningene er ikke kjent.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Injeksjon: Depomedroksyprogesteron- acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. enkeltdose DMPA)	I en 3-måneders interaksjonsstudie ble det ikke sett signifikante endringer i de farmakokinetiske parametrene for MPA mellom personer som fikk antiretroviral behandling som inneholdt efavirenz, og personer som ikke fikk antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre forsøksleger, til tross for at plasmanivåene av MPA var mer variable i den andre studien. I begge studiene holdt plasma progesteronnivåene seg lave for personer som fikk efavirenz og DMPA, i overensstemmelse med suppresjon av ovulasjonen.	Fordi tilgjengelig informasjon er begrenset, må en pålitelig barriereprevensjon benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Redusert eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Etter markedsføring har det forekommet tilfeldige rapporter om prevensjonssvikt med etonogestrel hos pasienter som har fått efavirenz.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
<b>IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER</b>		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f. eks. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Redusert eksponering for immunsuppressive midler kan forventes (CYP 3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponeringen for efavirenz.	Dosejustering av det immunsuppressive midlet kan være påkrevet. Nøye overvåkning av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst 2 uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales ved oppstart eller avslutning av behandling med efavirenz.
<b>IKKE-OPIOIDE ANALGETIKA</b>		
Metamizol/Efavirenz	Samtidig administrasjon av efavirenz med metamizol, som induserer metaboliserende enzymer, inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsake en reduksjon i plasmakonsentrasjoner av efavirenz med en potensiell reduksjon i klinisk effekt.	Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når metamizol og efavirenz administreres samtidig; klinisk respons og/eller legemiddelevelnivåer bør overvåkes etter behov.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>OPIOIDER</b>		
Metadon/Efavirenz (stabilt vedlikehold, 35-100 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induksjon) I en studie hos HIV-infiserte sprøytebrukere førte samtidig administrering av efavirenz og metadon til en reduksjon av plasmanivåene for metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å lindre abstinenssymptomene.	Samtidig administrering med efavirenz skal unngås på grunn av risikoen for QTc-forlengelse (se pkt 4.3).
Buprenorfin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Til tross for redusert eksponering for buprenorfin viste ingen pasienter symptomer på abstinens. Dosejustering av buprenorfin eller efavirenz er antakelig ikke nødvendig når preparatene gis samtidig.

<sup>a</sup> 90 % konfidensintervall dersom ikke annet er angitt.

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall.

Andre interaksjoner: efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive resultater av cannabinoidtesten i urin har blitt rapportert i enkelte screening assays hos både ikke-infiserte og HIV-infiserte personer som fikk efavirenz. Påvisning ved hjelp av en mer spesifikk metode som f.eks. gasskromatografi/massespektrometri anbefales i slike tilfeller.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### *Prevensjon hos menn og kvinner*

Barriereprevensjon må alltid benyttes sammen med annen form for prevensjon (f.eks. p-piller eller annen hormonell prevensjon, se pkt. 4.5). På grunn av den lange halveringstiden for efavirenz anbefales adekvat prevensjon i 12 uker etter seponering av efavirenz.

##### Graviditet

Efavirenz skal ikke brukes under graviditet med mindre pasientens kliniske tilstand krever slik behandling. Kvinner som kan bli gravide må ta graviditetstest før de starter behandling med efavirenz (se pkt. 5.3).

Det har tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrالرrørdefekter, inkludert meningomyelocoele, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester (ekskludert eventuelle efavirenz-inneholdende kombinasjonstabletter med fast dose). Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) inkludert hendelser forenlig med nevrالرrørdefekter er rapportert med kombinasjonstabletten med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrالرrørdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrالرrørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet av første trimester av en graviditet.

Pr. juli 2013 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (Antiretroviral Pregnancy Registry) mottatt prospektive rapporter om 904 svangerskap, der mor har vært eksponert for efavirenz-inneholdende behandlingsregimer i første trimester, som resulterte i 766 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevrالرrørdefekt. Frekvensen og typen av andre fødselsdefekter lignet de som ble sett hos barn som har vært eksponert for behandlingsregimer som ikke inneholder efavirenz, og hos de i den HIV-negative kontrollen. Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler.

Misdannelser er sett hos fostere fra efavirenz-behandlede apekatter (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er påvist at efavirenz blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på effekt av efavirenz hos nyfødte/spedbarn. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med efavirenz. For å unngå at spedbarnet smittes av HIV anbefales det at HIV-smittede kvinner ikke ammer.

### Fertilitet

Effekten av efavirenz på hann- og hunnrotters fertilitet er kun vurdert ved doser som ga systemisk legemiddeleksponering lik eller lavere enn det som oppnås hos mennesker som får anbefalt dose efavirenz. I disse studiene påvirket ikke efavirenz paring eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (doser inntil 100 mg/kg/2 ganger daglig) og påvirket ikke sæd eller avkom av behandlede hannrotter (doser inntil 200 mg/2 ganger daglig). Reproduksjonsevnen til avkom født av hunnrotter som fikk efavirenz, ble ikke påvirket.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Efavirenz kan forårsake svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Efavirenz er undersøkt i over 9000 pasienter. I en undergruppe på 1008 voksne pasienter, som fikk 600 mg efavirenz daglig i kombinasjon med proteasehemmere og/eller NRTI i kontrollerte kliniske studier, var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med minst moderat alvorlighetsgrad rapportert hos minst 5 % av pasientene, utslett (11,6 %), svimmelhet (8,5 %), kvalme (8,0 %), hodepine (5,7 %) og tretthet (5,5 %). De mest merkbare bivirkningene med efavirenz er utslett og symptomer fra sentralnervesystem. Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis like etter behandlingsstart og gir seg vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, psykiatriske bivirkninger som alvorlig depresjon, selvmord og psykoselignende oppførsel, og epileptiske anfall er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen ved langtidsbruk av behandlingsregimer som inneholder efavirenz ble vurdert i en kontrollert studie (006) hvor pasientene fikk enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, median varighet 180 uker), efavirenz + indinavir (n = 415, median varighet 102 uker) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, median varighet 76 uker). Langtidsbruk av efavirenz i denne studien førte ikke til noen nye bekymringer angående sikkerheten.



## Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger med moderat eller høyere alvorlighetsgrad rapportert i kliniske studier med anbefalt dose efavirenz i kombinasjonsbehandling (n = 1008), og med minimum en mulig sammenheng med behandlingen (basert på utprøvers vurdering), er oppsummert nedenfor. Bivirkninger som er observert etter markedsføring i tilknytning til antivirale behandlingsregimer som inneholder efavirenz, er også inkludert og skrevet i kursiv. Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10000$ ).

<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
mindre vanlige	hypersensitivitet
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
vanlige	hypertriglyseridemi*
mindre vanlige	hyperkolesterolemi*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
vanlige	unormale drømmer, angst, depresjon, søvnløshet*
mindre vanlige	humørsvingninger, aggresjon, forvirringstilstander, eufori, hallusinasjoner, mani, paranoia, psykose <sup>‡</sup> , selvmordsforsøk, selvmordstanker, katatoni*
sjeldne	<i>vrangforestillinger<sup>‡‡</sup>, nevrose<sup>‡‡</sup>, fullført selvmord<sup>‡‡*</sup></i>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
vanlige	<i>koordinasjons- og balanseforstyrrelser knyttet til lillehjernen<sup>‡</sup>, svekket konsentrasjonsevne (3,6 %), svimmelhet (8,5 %), hodepine (5,7 %), søvnighet (2,0 %)*</i>
mindre vanlige	oppvisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker, tremor <sup>‡</sup>
<b>Øyesykdommer</b>	
mindre vanlige	tåkesyn
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
mindre vanlige	<i>tinnitus<sup>‡</sup>, vertigo</i>
<b>Karsykdommer</b>	
mindre vanlige	<i>rødme<sup>‡</sup></i>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
vanlige	abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast
mindre vanlige	pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier	
vanlige	økt aspartat aminotransferase (ASAT)*, økt alanin aminotransferase (ALAT)*, økt gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mindre vanlige	akutt hepatitt
sjeldne	leversvikt <sup>††*</sup>
Hud- og underhudssykdommer	
svært vanlige	utslett (11,6 %)*
vanlige	kløe
mindre vanlige	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom*
sjeldne	fotoallergisk dermatitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	Tretthet

<sup>\*</sup>,<sup>†</sup>,<sup>††</sup> Se pkt. c. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for mer detaljer.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Informasjon vedrørende bivirkningsovervåkning etter markedsføring*

<sup>‡</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, frekvensene ble derimot beregnet på bakgrunn av data fra 16 kliniske studier (n=3969).

<sup>††</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåkning etter markedsføring, men ikke rapportert som bivirkninger hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske studier. Frekvenskategorien "sjeldne" var definert i henhold til "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2 Sept 2009)" på bakgrunn av den estimerte øvre delen av 95 % konfidensintervallet for 0 hendelser for antall personer behandlet med efavirenz i disse kliniske studiene (n=3969).

#### *Utslett*

I kliniske studier fikk 26 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz hudutslett sammenlignet med 17 % av pasientene i kontrollgruppene. Hudutslett ble ansett som behandlingsrelatert hos 18 % av pasientene behandlet med efavirenz. Alvorlig utslett forekom hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz, og 1,7 % seponerte behandlingen pga utslett. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %.

Utslettene er vanligvis milde til moderate maculopapulære huderupsjoner som oppstår innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvinner utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen pga utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz startes igjen.

Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler i NNRTI klassen, er begrenset. Rapportert forekomst av tilbakevendende utslett etter overføring fra nevirapin til efavirenz-terapi, primært basert på retrospektive kohortdata fra publisert litteratur, varierte fra 13 til

18 % sammelignet med forekomst observert i pasienter behandlet med efavirenz i kliniske studier. (Se pkt. 4.4.)

### *Psykiatriske symptomer*

Alvorlige psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. I kontrollerte studier var frekvensen av spesifikke alvorlige psykiatriske hendelser:

	Efavirenzregime (n=1008)	Kontrollregime (n=635)
- alvorlig depresjon	1,6 %	0,6 %
- selvmordstanker	0,6 %	0,3 %
- ikke-fatale selvmordsforsøk	0,4 %	0 %
- aggressiv oppførsel	0,4 %	0,3 %
- paranoide reaksjoner	0,4 %	0,3 %
- maniske reaksjoner	0,1 %	0 %

Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkningene med frekvens for hver av bivirkningene ovenfor i området 0,3 % for maniske reaksjoner til 2,0 % for både alvorlig depresjon og selvmordstanker. Etter markedsføring er det også rapportert om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni.

### *Symptomer fra nervesystemet*

Vanlig rapporterte bivirkninger i kontrollerte kliniske studier inkluderte, men var ikke begrenset til: svimmelhet, søvnløshet, døsighet, svekket konsentrasjonsevne og unormale drømmer. Symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet ble sett hos 19 % (alvorlige 2,0 %) av pasientene sammenlignet med 9 % (alvorlige 1,0 %) av pasientene som fikk kontrollbehandling. I kliniske studier har 2 % av pasientene behandlet med efavirenz sluttet med behandlingen pga. slike symptomer.

Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis første eller andre dag av behandlingen og gir seg generelt etter de første 2 - 4 ukene. I en studie med frivillige uten infeksjon, var median tid for starten av et representativt symptom fra nervesystemet 1 time etter dosering, og median varighet var 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan opptre oftere når efavirenz tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirenznivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene og kan anbefales de første ukene av behandlingen og for pasienter som fortsetter å ha disse symptomene (se pkt. 4.2). Dosereduksjon eller deling av den daglige dosen har ikke vist seg å være fordelaktig.

Analysen av langtidssdataene viste at utover 24 ukers behandling var insidensen for nye symptomer fra nervesystem hos pasienter behandlet med efavirenz, vanligvis lik de i kontrollarmen.

### *Leversvikt*

Enkelte av rapportene om leversvikt etter markedsføring, inkludert tilfeller hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, var kjennetegnet av et fulminant forløp, som i noen tilfeller progredierte til transplantasjon eller død.

### *Immunt reaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

## *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

## *Unormale laboratorieverdier*

Leverenzymmer: økning i ASAT og ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 3 % av 1008 pasienter behandlet med 600 mg efavirenz (5 - 8 % etter langtidsbehandling i studie 006). Liknende økninger ble sett hos pasienter som fikk kontrollbehandling (5 % etter langtidsbehandling). Økning i GGT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 4 % av alle pasientene behandlet med 600 mg efavirenz og 1,5 - 2 % av pasientene som fikk kontrollbehandling (7 % hos efavirenzbehandlede pasienter og 3 % hos kontrollpasienter etter langtidsbruk). Frittstående økninger i GGT hos pasienter som fikk efavirenz kan komme av enzyminduksjon. I langtidsstudien (006) sluttet 1 % av pasientene i hver behandlingsgruppe på grunn av lever- eller galleveissykdommer.

Amylase: i en undergruppe på 1008 pasienter i kliniske studier, ble asymptotiske økninger i serumamylase større enn 1,5 ganger øvre normal verdi sett hos 10 % av pasientene behandlet med efavirenz og 6 % av pasientene på sammenligningsbehandling. Den kliniske signifikansen av asymptotisk økninger i serumamylase er ukjent.

## *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

## Pediatrik populasjon

Bivirkninger rapportert hos barn var generelt lik bivirkninger hos voksne. Utslett ble rapportert oftere hos barn (59 av 182 (32 %) barn som ble behandlet med efavirenz) og var ofte mer alvorlige enn hos voksne (alvorlig utslett ble rapportert hos 6 av 182 (3,3 %) av barna). Profylakse med passende antihistaminer kan overveies før behandlingsstart med efavirenz hos barn.

## Andre spesielle populasjoner

Leverenzymmer hos pasienter som også er infisert med hepatitt B eller C: I langtidsstudien 006 var 137 av pasientene i behandlingsregimer med efavirenz (median behandlingsvarighet 68 uker) og 84 av pasientene i kontrollregimet (median varighet 56 uker) seropositive ved screening for hepatitt B (positive for overflateantigen) og/eller C (hepatitt C antistoffpositive). Blant co-infiserte pasienter i studie 006 utviklet 13 % av de efavirenz-behandlede pasientene og 7 % i kontrollgruppen økning i ASAT på mer enn fem ganger øvre normalverdi, og henholdsvis 20 % og 7 % utviklet økning i ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi. Blant co-infiserte pasienter sluttet 3 % av pasientene som ble behandlet med efavirenz og 2 % i kontrollgruppen på grunn av leversykdommer (se pkt. 4.4).

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg to ganger daglig har rapportert økning i symptomer fra nervesystemet. En pasient opplevde ufrivillige muskelkontraksjoner.

Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Administrering av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert legemiddel. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel til systemisk bruk, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere. ATC kode: J05A G03

#### Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI av HIV-1. Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant HIV-2 RT eller cellulær DNA polymerase ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Hjerteelektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble undersøkt i en åpen, positiv- og placebokontrollert krysningsstudie på QT med faste enkeltsekvenser med 3 perioder og 3 behandlinger hos 58 friske forsøkspersoner med økt forekomst av CYP2B6-polymorfismer. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  for efavirenz etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype var 2,25 ganger den gjennomsnittlige  $C_{max}$  observert hos forsøkspersoner med CYP2B6\*1/\*1-genotype. Det ble observert en positiv sammenheng mellom efavirenzkonsentrasjonen og QTc-forlengelse. Basert på sammenhengen mellom konsentrasjon og QTc er gjennomsnittlig QTc-forlengelse og dens øvre grense for 90 %-konfidensintervall 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager (se pkt. 4.5).

#### Antiviral aktivitet

Konsentrasjonen av fri efavirenz som trengs for å hemme 90 til 95 % av vill type eller zidovudin-resistente laboratorie- eller kliniske isolater *in vitro* varierte fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinjer, mononukleære celler i perifert blod (PBMC) og makrofag-/monocyttkulturer.

#### Resistens

Effekten av efavirenz i cellekulturer på virale varianter med aminosyresubstitusjoner i posisjon 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitusjoner i proteasen, er lik effekten som er sett på virusstammer av vill type. De enkeltsubstitusjoner som ga høyest resistens mot efavirenz i cellekultur falt sammen med en leucin-til-isoleucin endring i posisjon 100 (L100I, 17 til 22 ganger resistens) og en lysin-til-asparagin endring i posisjon 103 (K103N, 18 til 33 ganger resistens). Mer enn 100 ganger tap av følsomhet ble sett for HIV varianter som uttrykker K103N i tillegg til andre aminosyresubstitusjoner i RT.

K103N var den hyppigste RT-substitusjonen sett i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz i kombinasjon med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutasjonen ble sett hos 90 % av pasientene behandlet med efavirenz som fikk virologisk svikt. Substitusjoner i RT posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Mønsteret i aminosyresubstitusjonene i RT assosiert med resistensen for efavirenz var uavhengig av andre antivirelle legemidler brukt i kombinasjon med efavirenz.

## Kryssresistens

Kryssresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin i cellekulturer viste at K103N substitusjonen faller sammen med tap av følsomhet for alle tre NNRTIs. To av tre undersøkte delavirdin-resistente kliniske isolater var kryssresistente for efavirenz og inneholdt K103N substitusjonen. Et tredje isolat som hadde en substitusjon i posisjon 236 av RT, var ikke kryssresistent for efavirenz.

Virale isolater fra PBMCs fra pasienter inkludert i kliniske studier med efavirenz som viste tegn på behandlingssvikt (økt virusmengde) ble undersøkt med hensyn på følsomhet for NNRTIs. Tretten isolater tidligere karakterisert som efavirenz-resistente var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRTI-resistente isolatene hadde K103N eller en valin-til-isoleucin substitusjon i posisjon 108 (V108I) i RT. Tre av de undersøkte efavirenz-isolatene fra pasienter som ikke reagerte på behandlingen, forble følsomme overfor efavirenz i cellekulturer og var også følsomme overfor nevirapin og delavirdin.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere er lavt på grunn av de forskjellige enzymene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTIs er lav på grunn av de forskjellige bindingsstedene og de forskjellige virkningsmekanismene.

## Klinisk effekt

Efavirenz er ikke undersøkt i kontrollerte studier med pasienter med fremskreden HIV-sykdom, det vil si med CD4 tall  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup>, eller hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere eller NNRTI. Klinisk erfaring fra kontrollerte studier med kombinasjoner som inneholder didanosin eller zalcitabin er begrenset.

To kontrollerte studier (006 og ACTG 364) med ca. ett års varighet hvor efavirenz ble gitt i kombinasjon med NRTIs og/eller proteasehemmere, har gitt reduksjon i virusmengde til under analysemetodens kvantifiseringsgrense og økning i CD4 lymfocytter hos HIV-infiserte pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling og hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. Studie 020 viste lignende aktivitet i løpet av 24 uker hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. I disse studiene var efavirenz dosen 600 mg en gang daglig; indinavirdosen var 1000 mg hver 8. time brukt sammen med efavirenz og 800 mg hver 8. time brukt uten efavirenz. Nelfinavirdosen var 750 mg 3 ganger daglig. Standarddoser for NRTIs gitt hver 12. time ble brukt i alle disse studiene.

I den åpne og randomiserte 006 studien ble efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir sammenlignet med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1266 pasienter som ikke hadde vært behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTIs eller proteasehemmere tidligere. Gjennomsnittlig antall CD4 celler ved baseline var 341 celler/mm<sup>3</sup> og gjennomsnittlig HIV-RNA nivå var 60250 kopier/ml. Effekteresultatene for 006 studien hos en subgruppe på 614 pasienter som hadde vært inkludert i studien i minst 48 uker finnes i tabell 3. I analysen av andel respondere (ikke fullført er lik behandlingssvikt i analysen [NC = F]), ble pasienter som avsluttet studien tidlig av en eller annen grunn, eller som hadde manglende HIV-RNA målinger som enten ble gjort før eller etter en måling over analysemetodens kvantifiseringsgrense antatt å ha HIV-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml ved de manglende tidspunktene.

**Tabell 3: Effektresultater for studie 006**

Behandlings regime <sup>d</sup>	n	Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA		Gj.snitt endring i antall CD4-celler fra baseline celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	< 50 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	
		48 uker	48 uker	48 uker
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12.3)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt.

<sup>b</sup> KI., konfidens intervall.

<sup>c</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet.

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Resultatene ved 168 uker fra 006 studien (160 pasienter fullførte studien behandlet med EFV + IDV, 196 pasienter med EFV + ZDV + 3TC og 127 pasienter med EDV + ZDV + 3TC) antyder at responsen er vedvarende ved langtidsbruk når en ser på andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml, HIV RNA < 50 kopier/ml og gjennomsnittlig endring i antall CD4 celler fra baseline.

Effektresultatene for studiene ACTG 364 og 020 finnes i tabell 4. I studie ACTG 364 ble det inkludert 196 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. I studie 020 ble det inkludert 327 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. Legen kunne endre pasientenes NRTI regime når de ble inkludert i studien. Andelen respondere var høyest hos pasienter som endret NRTIs.

**Tabell 4: Effektresultater for studiene ACTG 364 og 020**

Studienummer/ Behandlingsregime <sup>b</sup>	n	Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA				Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra utgangspunktet celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>d</sup> )	
		%	(95 % KI <sup>c</sup> )	%	(95 % KI)		
Studie ACTG 364 48 uker		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 uker		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosid reverstranskriptasehemmer; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> KI, konfidens intervall for antall pasienter som responderte

<sup>d</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet

---, ikke testet

## Pediatriisk populasjon

Studie AI266922 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av SUSTIVA kombinert med didanosin og emtricitabin hos pediatrike pasienter med og uten tidligere antiretroviral behandling. Trettisju pasienter i alderen 3 måneder til 6 år (median 0,7 år) ble behandlet med SUSTIVA. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 5,88 log<sub>10</sub> kopier/ml, median antall CD4+-celler var 1144 celler/mm<sup>3</sup>, og median prosentandel CD4+-celler var 25 %. Median studiebehandlingstid var 132 uker; hos 27 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 57 % (21/37) og 46 % (17/37). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 uker var 215 celler/mm<sup>3</sup> og median økning i prosentandel CD4+-celler var 6 %.

Studie PACTG 1021 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av SUSTIVA kombinert med didanosin og emtricitabin hos pediatrike pasienter uten tidligere antiretroviral behandling. Førtitre pasienter i alderen 3 måneder til 21 år (median 9,6 år) ble administrert SUSTIVA. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 4,8 log<sub>10</sub> kopier/ml, median antall CD4+-celler var 367 celler/mm<sup>3</sup>, og median prosentandel CD4+-celler var 18 %. Median studiebehandlingstid var 181 uker; hos 16 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 77 % (33/43) og 70 % (30/43). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 behandlingsuker var 238 celler/mm<sup>3</sup> og median økning i prosentandel CD4+-celler var 13 %.

Studie PACTG 382 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av SUSTIVA kombinert med nelfinavir og en NRTI hos pediatrike pasienter uten tidligere antiretroviral behandling og med tidligere NRTI-behandling. Hundreogto pasienter i alderen 3 måneder til 16 år (median 5,7 år) ble behandlet med SUSTIVA. Åttisju prosent av pasientene hadde tidligere fått antiretroviral behandling. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 4,57 log<sub>10</sub> kopier/ml, median antall CD4+-celler var 755 celler/mm<sup>3</sup>, og median prosentandel CD4+-celler var 30 %. Median studiebehandlingstid var 118 uker; hos 25 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 57 % (58/102) og 43 % (44/102). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 behandlingsuker var 128 celler/mm<sup>3</sup> og median økning i prosentandel CD4+-celler var 5 %.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6 - 9,1 mikroM ble oppnådd etter 5 timer etter en enkel peroral dose på 100 mg til 1600 mg gitt til friske frivillige. Doserelaterte økninger i C<sub>max</sub> og AUC ble sett ved doser opp til 1600 mg. Økningene var mindre enn proporsjonalt, noe som tyder på minsket absorpsjon ved høyere doser. Tid til maksimale plasmakonsentrasjoner (3 - 5 timer) forandret seg ikke etter flere doser, og steady-stateplasmakonsentrasjoner ble nådd etter 6 - 7 dager.

I HIV-infiserte pasienter ved steady state var gjennomsnittlig C<sub>max</sub>, gjennomsnittlig C<sub>min</sub> og gjennomsnittlig AUC lineære ved daglige doser på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg en gang daglig, var steady state C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 mikroM (29 %) [gjennomsnittlig ± S.D. (% C.V.)], steady state C<sub>min</sub> var 5,6 ± 3,2 mikroM (57 %) og AUC 184 ± 73 mikroM·t (40 %).

### Effekt av matinntak

Biotilgjengeligheten etter en enkelt dose på 600 mg efavirenz harde kapsler hos friske frivillige økte henholdsvis 22 % og 17 % når efavirenz ble gitt sammen med et måltid med høyt fettinnhold eller et normalt sammensatt måltid, i forhold til biotilgjengeligheten etter en 600 mg dose gitt ved faste (se pkt. 4.4).



## Biotilgjengelighet for innhold av harde kapsler blandet med bærere i form av mat

Hos friske voksne personer tilfredsstilte AUC for efavirenz, når den ble administrert som innholdet av tre 200 mg harde kapsler blandet med 2 teskjeer med visse matvarebærere (eplemos, druesyltetøy, yoghurt eller babymat), bioekvivalenskriteriene for AUC for den intakte kapselformuleringen administrert under fastebetingelser.

## Fordeling

Efavirenz er sterkt bundet (ca. 99,5 - 99,75 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. I HIV-1 infiserte pasienter (n = 9) som fikk efavirenz 200 - 600 mg en gang daglig i minst en måned, var konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken fra 0,26 til 1,19 % (gjennomsnittlig 0,69 %) av tilsvarende plasmakonsentrasjon. Denne andelen er ca. 3 ganger høyere enn ikke-protein-bundet (fri) fraksjon av efavirenz i plasma.

## Biotransformasjon

Studier i mennesker og *in vitro* studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 systemet til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glukuronisering av de hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antydte at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isozymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450 isozymene 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner oppnådd i klinikken.

Eksponering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote G516T genetiske varianten av isoenzymet CYP2B6. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av efavirenzrelaterte bivirkninger kan ikke utelukkes.

Det er vist at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme som kan være klinisk relevant hos noen pasienter. Hos friske frivillige ga gjentatte doser på 200 - 400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulasjon (22 - 42 % lavere) og kortere terminal halveringstid sammenlignet med enkelt dose (se nedenfor). Det er også vist at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponering for raltegravir (et UGT1A1 substrat) er redusert når efavirenz er tilstede (se pkt. 4.5, tabell 2).

Selv om *in vitro* data antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, så har det vært motstridende rapporter om både økt og redusert eksponering for substrater til disse enzymene når de er gitt samtidig med efavirenz *in vivo*. Den totale effekten av samtidig administrering er ikke klar.

## Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkelt dose og 40 - 55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14 - 34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

## Redusert leverfunksjon

I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse C), noe som indikerer et potensiale for en mye større grad av akkumulering. En studie med flere doser viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med svakt redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken av efavirenz.

### Kjønn, rase, eldre

Selv om begrensede data antyder at både kvinner og pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, ser de ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz. Farmakokinetiske studier har ikke blitt gjort hos eldre.

### Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske parametrene for efavirenz ved steady-state hos pediatrike pasienter ble forutsagt ved hjelp av en populasjonsmodell for farmakokinetiske egenskaper, og vises i tabell 5 sortert etter vektgrupper med korresponderende anbefalte doser.

**Tabell 5: Forventet farmakokinetikk ved steady-state efavirenz (kapsler/kapsler med granulat) hos HIV-smittede pediatrike pasienter**

Kroppsvekt	Dose	Gj.snitts AUC <sub>(0-24)</sub> μM·t	Gj.snitts C <sub>max</sub> μg/ml	Gj.snitts C <sub>min</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 Prekliniske sikkerhetsdata**

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester.

Efavirenz inducerer resorpsjon av fostere hos rotter. Misdannelser har blitt sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencephali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster. Ingen misdannelser ble sett hos fostere av rotter og kaniner behandlet med efavirenz.

Gallehyperplasi ble sett hos cynomolgusaper gitt efavirenz i  $\geq 1$  år i en dose som gir gjennomsnittlige AUC-verdier ca. 2 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved doseringslutt. Gallefibrose ble sett hos rotter. Kortvarige kramper ble observert hos noen aper som fikk efavirenz  $\geq 1$  år ved doser som ga AUC-verdier i plasma 4 til 13 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karsinogenitetstudier viste en økning i forekomsten av tumorer i lever og lunge hos hannmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen for tumordannelse og dens mulige relevans for mennesker er ukjent.

Karsinogenitetstudier hos hannmus, hann- og hunnrotter var negative. Så lenge det karsinogene potensialet hos mennesker er ukjent, antyder disse dataene at den kliniske nytten av efavirenz oppveier den mulige karsinogene risikoen hos mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### SUSTIVA 50 mg kapsel, hard

Kapselkjernen: Natriumlaurylsulfat, Laktosemonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstivelseglykolat

Kapselskallet: Gelatin, Natriumlaurylsulfat, Gult jernoksid (E172), Titandioksid (E171), Silikondioksid (E551)

Trykkfargen: Karmin (E120), Indigotin (E132), Titandioksid (E171)

#### SUSTIVA 100 mg kapsel, hard

Kapselkjernen: Natriumlaurylsulfat, Laktosemonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstivelseglykolat

Kapselskallet: Gelatin, Natriumlaurylsulfat, itandioksid (E171), Silikondioksid (E551)

Trykkfargen: Karmin (E120), Indigotin (E132), Titandioksid (E171)

#### SUSTIVA 200 mg kapsel, hard

Kapselkjernen: Natriumlaurylsulfat, Laktosemonohydrat, Magnesiumstearat, Natriumstivelseglykolat

Kapselskallet: Gelatin, Natriumlaurylsulfat, Gult jernoksid (E172), Silikondioksid (E551)

Trykkfargen: Karmin (E120), Indigotin (E132), Titandioksid (E171)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

#### SUSTIVA 50 mg kapsel, hard

#### SUSTIVA 100 mg kapsel, hard

3 år.

#### SUSTIVA 200 mg kapsel, hard

For bokser: 3 år.

For blisterpakningen: 2 år

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

#### SUSTIVA 50 mg kapsel, hard

HDPE bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 30 harde kapsler.

#### SUSTIVA 100 mg kapsel, hard

HDPE bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 30 harde kapsler.

### SUSTIVA 200 mg kapsel, hard

HDPE bokser med barnesikkert polypropylenlokk. Hver kartong inneholder 1 boks med 90 harde kapsler.

Pakninger med 42 x 1 harde kapsler i perforerte aluminium endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

### Bruk i den pediatriiske populasjonen

For pasienter som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 3,5 kg som ikke kan svelge kapsler, kan kapselens innhold administreres med en liten mengde mat ved hjelp av administrasjon med granulat. Pasienter og omsorgsyter må instrueres om å åpne kapselen forsiktig for å unngå søl eller dispersjon av kapselinnholdet i luften. Det anbefales å holde kapselen med hetten vendt oppover, å trekke hetten bort fra hoveddelen av kapselen og å blande kapselens innhold med mat i en liten beholder. Blandingen skal administreres så snart som mulig og ikke mer enn 30 minutter etter blanding. Etter administrasjon av blandingen med efavirenz og mat må ytterligere en liten mengde (ca. 2 teskjeer) mat tilføres den tomme blandebeholderen og røres for å dispergere eventuelle rester av legemiddel og deretter administreres til pasienten. Ingen ytterligere mat skal fortæres av barnet før 2 timer etter administrasjon av efavirenz.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/110/001-004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

MT-dato for første gang: 28. mai 1999

Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

SUSTIVA 600 mg tablett, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 249,6 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Mørke gule, kapselformede med "SUSTIVA" trykket på begge sider.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

SUSTIVA er indisert ved antiviral kombinasjonsbehandling av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1)-infiserte voksne, ungdommer og barn 3 måneder og eldre som veier minst 3,5 kg.

SUSTIVA er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med fremskreden HIV sykdom, dvs. hos pasienter med CD4 tall < 50 celler/mm<sup>3</sup> eller mislykket behandling med regimer som inneholder proteasehemmere. Selv om det ikke er dokumentert kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere, er det foreløpig ufullstendige data angående effekten av kombinasjonsbehandling basert på proteasehemmere etter at regimer som inneholder SUSTIVA har mislykkes.

For et sammendrag av klinisk og farmakodynamisk informasjon, se pkt. 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

#### Dosering

Efavirenz må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

For å forbedre toleransen for bivirkninger i nervesystemet, anbefales det at dosen tas ved sengetid (se pkt. 4.8).

#### *Voksne og ungdom over 40 kg*

Anbefalt dose av efavirenz i kombinasjon med en nukleosid analog reverstranskriptasehemmer (NRTI) med eller uten en proteasehemmer (se pkt. 4.5) er 600 mg oralt én gang daglig.

Efavirenz filmdrasjerte tabletter er ikke egnet for barn som veier mindre enn 40 kg. Efavirenz harde kapsler er tilgjengelig for disse pasientene.

## *Dosejustering*

Hvis efavirenz gis samtidig med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen til vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenz dosen må reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til den opprinnelige dosen med efavirenz (se pkt. 4.5).

Hvis efavirenz gis samtidig med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en økning av dosen med efavirenz til 800 mg/dag overveies (se pkt. 4.5).

## Spesielle pasientgrupper

### *Redusert nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz har ikke vært undersøkt hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av en dose efavirenz utskilles imidlertid uforandret i urinen, så en svekket nyrefunksjon bør ha minimal påvirkning på utskillelsen av efavirenz (se pkt. 4.4).

### *Redusert leverfunksjon*

Pasienter med mild leversykdom kan behandles med sin vanlige anbefalte dose efavirenz. Pasientene bør følges nøye opp med tanke på doserelaterte bivirkninger, spesielt symptomer fra nervesystem (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av efavirenz hos barn under 3 måneder eller barn som veier mindre enn 3,5 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Det anbefales at SUSTIVA tas på tom mage. Den økte konsentrasjonen av efavirenz som er observert når SUSTIVA tas sammen med mat kan gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Barn og ungdom (3 til 17 år):* anbefalt dose for SUSTIVA i kombinasjon med en proteasehemmer og/eller NRTI for pasienter mellom 3 og 17 år er beskrevet i Tabell 1. SUSTIVA tabletter skal bare gis til barn som man vet kan svelge tabletter.

Effekt og sikkerhet av SUSTIVA hos barn under 3 år eller barn som veier mindre enn 13 kg har enda ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1 og 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrasjon med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin), fordi konkurransen med efavirenz om CYP3A4 kan resultere i en hemming av metabolismen av disse legemidlene, og skape mulighet for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger [f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon] (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av elbasvir og grazoprevir, på grunn av potensiell betydelige reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir (se pkt. 4.5).

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5).

Pasienter med:

- tidligere historie med plutselig død eller medfødt forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogram i familien, eller med enhver annen klinisk tilstand kjent for å forlenge QTc-intervallet.
- tidligere symptomatiske hjertearytmier eller med klinisk relevant bradykardi eller med kongestiv hjertesvikt fulgt av redusert sammentrekningshyppighet i ventre ventrikel.
- alvorlige forstyrrelser i elektrolyttbalansen, f.eks. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (pro-arytmika).

Disse legemidlene inkluderer:

- antiarytmika i klasse IA og III,
- nevroleptika, antidepressiva,
- visse antibiotika inkludert noen legemidler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- og triazoltypen,
- visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- visse antimalariamidler,
- metadon.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Efavirenz må ikke brukes alene i behandlingen av HIV eller legges til som eneste nye legemiddel i et behandlingsregime som svikter. Resistente virus oppstår raskt når efavirenz administreres som monoterapi. Når nytt antiretroviralt legemiddel til bruk i kombinasjon med efavirenz skal velges, må potensialet for viral kryssresistens overveies (se pkt. 5.1).

Det anbefales ikke å gi efavirenz sammen med kombinasjonstabletten som inneholder en fast kombinasjon av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksil hvis ikke det er nødvendig for justering av dosen (f.eks. med rifampicin).

Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glecarevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba* ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Ved samtidig forskrivning av andre legemidler med efavirenz bør de respektive preparatomtalene konsulteres.

Hvis et antiretroviralt legemiddel i et kombinasjonsregime må seponeres pga mistanke om intoleranse, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig. Behandlingen med antivirale legemidler skal startes igjen samtidig når intoleransesyntomene er forsvunnet. Periodevis monoterapi med gradvis reintroduksjon av antiretrovirale legemidler er ikke anbefalt fordi det øker muligheten for seleksjon av resistente virus.

#### Utslett

Mildt til moderat utslett er rapportert i kliniske studier med efavirenz og forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner. Kraftige utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sårdannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz. Insidensen av

erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz må seponeres hos pasienter som utvikler kraftige utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinnen eller feber. Hvis behandlingen med efavirenz seponeres, bør en overveie om ikke all antiretroviral medisinerings bør seponeres samtidig for å unngå dannelse av resistente virus (se pkt. 4.8).

Erfaring med efavirenz til pasienter som avsluttet behandling med andre antiretrovirale legemidler i NNRTI-gruppen, er begrenset (se pkt. 4.8). Efavirenz anbefales ikke til pasienter som har hatt en livstruende kutan reaksjon (f.eks Stevens-Johnson syndrom) mens de ble behandlet med et annet NNRTI.

### Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få disse alvorlige psykiatriske bivirkningene. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart for å få vurdert muligheten for at symptomene kan skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (se 4.8 Bivirkninger).

### Symptomer fra nervesystemet

Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsighet, konsentrasjonsproblemer og unormale drømmer er hyppig rapporterte bivirkninger hos pasienter som får efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Pasientene må informeres om at dersom disse vanlige symptomene opptrer, er det sannsynlig at de forbedres ved fortsatt behandling og at de ikke er et tegn på at etterfølgende mindre hyppige psykiatriske symptomer vil oppstå.

### Krampeanfall

Kramper har vært sett hos voksne og pediatrike pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med epileptiske anfall i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antiepileptika som hovedsakelig metaboliseres via leveren, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital, kan det være påkrevet med periodisk overvåkning av plasmanivåene. Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ble redusert i en interaksjonsstudie der karbamazepin ble gitt sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises hos pasienter med epilepsi i anamnesen.

### Leverreaksjoner

Noen få rapporter viser forekomst av leversvikt hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzymmer bør overveies hos pasienter uten tidligere leverdysfunksjon eller andre risikofaktorer.

### Effekt av matinntak

Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz (se punkt 5.2) og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.8). Det anbefales at efavirenz tas på tom mage, helst ved sengetid.

### Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter



oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

#### Vekt og metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

#### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

#### QTc-forlengelse

QTc-forlengelse har blitt observert ved bruk av efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1).

Alternativer til efavirenz bør vurderes når det administreres sammen med et legemiddel med kjent risiko for torsades de pointes, eller når det administreres til pasienter med en høyere risiko for torsades de pointes.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Lever sykdom*

Efavirenz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2) og anbefales ikke hos pasienter med moderat redusert leverfunksjon på grunn av utilstrekkelige data til å bestemme hvorvidt en dosejustering er påkrevet. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 og det er begrenset klinisk erfaring fra pasienter med kronisk leversykdom, må forsiktighet utvises når efavirenz administreres til pasienter med svakt nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på doseavhengige bivirkninger, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt ved bruk av efavirenz hos pasienter med alvorlig underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale midler, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverrelse av leversykdommen eller vedvarende økning i serum transaminaser til mer enn 5 ganger øvre normal verdi, bør fordelen ved fortsatt behandling med efavirenz vurderes mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes (se pkt. 4.8).

Overvåkning av leverenzymene er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men siden mindre enn 1 % av efavirenz-dosen utskilles uforandret i urinen burde svekket nyrefunksjon påvirke utskillelsen av efavirenz minimalt (se pkt. 4.2). Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig nyresvikt, og tett oppfølging er anbefalt hos slike pasienter.

### *Eldre*

Det er for få eldre pasienter som er vurdert i kliniske studier til at man kan avgjøre om eldre pasienter responderer annerledes enn yngre pasienter.

### Pediatrik populasjon

Efavirenz er ikke undersøkt hos barn som er under 3 måneder eller veier mindre enn 3,5 kg. Derfor bør efavirenz ikke gis til barn under 3 måneder. Efavirenz filmdrasjerte tablett er ikke egnet til barn som veier mindre enn 40 kg.

Utslett ble rapportert hos 59 av 182 barn (32 %) behandlet med efavirenz og var alvorlig hos seks pasienter. Profylaktisk behandling med egnede antihistaminer kan overveies før oppstart av behandling med efavirenz hos barn.

### Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Andre forbindelser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz hemmer også CYP3A4 *in vitro*. Det er derfor en teoretisk mulighet for at efavirenz til å begynne med kan øke eksponeringen av CYP3A4-substrater og forsiktighet skal utvises for CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.3). Efavirenz kan inducere CYP2C19 og CYP2C9, men hemming av disse enzymene er også sett *in vitro* og den totale effekten av samtidig administrering av substrater av disse enzymene er uklar (se pkt. 5.2).

Eksponeringen for Efavirenz kan økes når legemidlet gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer CYP3A4 eller CYP2B6-aktiviteten. Forbindelser eller urtepreparater (f.eks. *Ginkgo biloba* ekstrakter og Johannesurt) som inducerer disse enzymene kan gi nedsatt plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av Johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av *Ginkgo biloba* ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

### *QT-forlengende legemidler*

Efavirenz er kontraindisert ved samtidig administrering med legemidler (kan forårsake forlenget QTc-intervall og torsades de pointes) slik som: antiarytmika i klasse IA og III; nevroleptika og antidepressiva; visse antibiotika inkludert noen midler fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, antifungale midler av imidazol- eller triazoltypen; visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol); cisaprid; flekainid; visse antimalariamidler og metadon (se pkt. 4.3).

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Efavirenz må ikke gis sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

#### *Elbasvir/grazoprevir*

Samtidig administrering av efavirenz og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert fordi det kan føre til tap av virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes betydelige reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir, forårsaket av CYP3A4-induksjon. (se pkt. 4.3).

#### *Johannesurt (*Hypericum perforatum*)*

Samtidig administrering av efavirenz og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene av efavirenz kan bli redusert ved samtidig bruk av johannesurt fordi johannesurt kan indusere legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Pasienter som allerede tar johannesurt, må slutte å ta johannesurt, og virusnivåene og, om mulig, efavirenznivåene må kontrolleres. Efavirenznivåene kan øke etter seponering av johannesurt, og det kan være nødvendig å justere efavirenz dosen. Den induserende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling (se pkt 4.3).

### Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom efavirenz og proteasehemmere, andre antiretrovirale preparater enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 2 nedenfor (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔” og en gang hver 8. eller 12. time som “q8t” eller “q12t”). Konfidensintervall på 90 % eller 95 % er angitt i parentes hvis tilgjengelig. Studiene ble utført med friske frivillige dersom ikke annet er angitt.

**Tabell 1: Interaksjoner mellom efavirenz og andre legemidler hos voksne**

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTI-INFJEKTIVA</b>		
<b>Antivirale midler mot HIV</b>		
<b>Proteasehemmere (PI)</b>		
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/100 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis samtidig administrering av atazanavir med en NNRTI-hemmer er påkrevet, kan en økning av dosen av både atazanavir og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, vurderes sammen med tett klinisk overvåking.
Atazanavir/ Ritonavir/Efavirenz (400 mg en gang daglig/200 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C <sub>min</sub> kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg to ganger daglig*/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)  *lavere enn anbefalte doser, liknende funn er forventet ved anbefalte doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 induksjon) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C <sub>min</sub> : ↑ 17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4 hemming)	Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig kan resultere i suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, skal et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Denne kombinasjonen bør brukes med forsiktighet. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene. Se også raden for ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av disse legemidlene.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Anbefales ikke, siden eksponeringen for begge disse proteasehemmerne forventes å bli signifikant redusert.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8t/200 mg en gang daglig)	<p>Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40 %</p> <p>En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1 000 mg q8h ble gitt sammen med efavirenz 600 mg daglig (CYP 3A4-induksjon)</p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon</p>	<p>Den kliniske betydningen av den reduserte indinavirkonsentrasjonen er ikke kjent, men graden av den observerte farmakokinetiske interaksjonen bør tas i betraktning når man velger et behandlingsregime som består av både efavirenz og indinavir.</p> <p>Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz når det gis sammen med indinavir eller indinavir/ritonavir.</p> <p>Se også raden for ritonavir nedenfor.</p>
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg to ganger daglig/100 mg to ganger daglig /600 mg en gang daglig)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 til ↓ 32)<sup>b</sup> C<sub>max</sub>: ↓ 17 % (↓ 6t til ↓ 26)<sup>b</sup> C<sub>min</sub>: ↓ 50 % (↓ 40 til ↓ 59)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Geometrisk gjennomsnittlig C<sub>min</sub> for indinavir (0,33 mg/l) når det ble gitt sammen med ritonavir og efavirenz, var høyere enn gjennomsnittlig historisk C<sub>min</sub> (0,15 mg/l) når indinavir ble gitt alene i dosen 800 mg q8t. Hos HIV-1-infiserte pasienter (n = 6) var farmakokinetikken av indinavir og efavirenz vanligvis sammenlignbar med dataene hos friske frivillige.</p>	
<p>Lopinavir/Ritonavir bløte kapsler eller mikstur/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/Ritonavir tabletter/Efavirenz</p> <p>(400/100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)</p> <p>(500/125 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)</p>	<p>Vesentlig reduksjon i eksponeringen for lopinavir</p> <p>Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40 %</p> <p>Lopinavirkonsentrasjoner tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz</p>	<p>Sammen med efavirenz bør en økning av dosen av lopinavir/ritonavir bløt kapsel eller mikstur med 33% overveies (4 kapsler/~6,5 ml to ganger daglig i stedet for 3 kapsler/5 ml to ganger daglig). Forsiktighet må utvises siden denne dosejusteringen kan være utilstrekkelig hos noen pasienter. Dosen av lopinavir/ritonavir tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig når den gis sammen efavirenz 600 mg en gang daglig.</p> <p>Se også raden for ritonavir nedenfor.</p>

<b>Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)</b>	<b>Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig<sup>a</sup> (mekanisme)</b>	<b>Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz</b>
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8t/600 mg en gang daglig)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 33) Kombinasjonen ble vanligvis godt tolerert.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C <sub>max</sub> : ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C <sub>max</sub> : ↔ Morgen C <sub>min</sub> : ↑ 42 (↑ 9 til ↑ 86) <sup>b</sup> Kveld C <sub>min</sub> : ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50) <sup>b</sup> Efavirenz AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46) <sup>b</sup> (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme) Når efavirenz ble gitt sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig, var kombinasjonen ikke godt tolerert (f.eks. forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og økning av leverenzymér). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.	På grunn av en mulig farmakodynamisk interaksjon bør muligheten for økning i forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz tas i betraktning når efavirenz brukes sammen med lavdose ritonavir.
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling. Se også raden for ritonavir ovenfor. Bruk av efavirenz i kombinasjon med saquinavir som eneste proteasehemmer anbefales ikke.
<b>CCR5 antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 4 5% (↓ 38 til ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Konsentrasjoner av efavirenz er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Se preparatomtale (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
<b>Hemmere av integrase fiberoverføring</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeltdose/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1 induksjon)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>NRT-hemmere og NNRT-hemmere</b>		
NRT-hemmere/Efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier med efavirenz og NRT-hemmere er ikke gjennomført for andre substanser enn lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproksil. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden NRT-hemmere metaboliseres på en annen måte enn efavirenz, og det er usannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsveiene.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
NNRT-hemmere/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Siden bruk av to NNRT-hemmere ikke har vist seg å være fordelaktig med hensyn til effekt og sikkerhet, anbefales ikke samtidig administrering av efavirenz og en annen NNRT-hemmer.
<b>Antivirale midler mot hepatitt C</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A induksjon - effekt på boceprevir) *0-8 timer Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 %	Laveste plasmakonsentrasjon av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz. Den kliniske betydningen av denne observerte nedgangen i laveste boceprevirkonsentrasjon er ikke vurdert direkte.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg hver 8. time/600 mg en gang daglig)	Telaprevir (750 mg hver 8. time): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 til ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 til ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 til ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 til ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 til ↓ 19) (CYP3A induksjon av efavirenz)	Hvis efavirenz og telaprevir gis samtidig, bør doseringen av telaprevir være 1,125 mg hver 8. time.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Simeprevir/Efavirenz (150 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ingen effekt (↔) tilsvarer nedgang i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 20 % eller økning i gjennomsnittlig estimert forhold på ≤ 25 % (CYP3A4 enzyminduksjon)	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz resulterte i signifikant nedgang i plasmakonsentrasjonen av simeprevir på grunn av CYP3A induksjon av efavirenz, som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz anbefales ikke.
Sofosbuvir/ velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz resulterte i en reduksjon (omtrent 50 %) i den systemiske eksponeringen av velpatasvir. Virkningsmekanismen av effekten på velpatasvir er induksjon av CYP3A og CYP2B6 av efavirenz. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivingsinformasjon for sofosbuvir/velpatasvir for mer informasjon.
Velpatasvir/ sofosbuvir/ voksilaprevir	↓velpatasvir ↓voksilaprevir	Samtidig administrering av velpatasvir/sofosbuvir/ voksilaprevir og efavirenz anbefales ikke, fordi det kan redusere konsentrasjonene av velpatasvir og voksilaprevir. Se foreskrivingsinformasjonen for velpatasvir/sofosbuvir/ voksilaprevir for mer informasjon.
Protease-hemmer Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Samtidig administrering av efavirenz og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert fordi det kan føre til tap av virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes betydelige reduksjoner i plasmakonsentrasjonene av elbasvir og grazoprevir, forårsaket av CYP3A4-induksjon. Se foreskrivingsinformasjonen for elbasvir/grazoprevir for mer informasjon.



Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz kan gi betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonene av glecaprevir og pibrentasvir, og føre til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir og efavirenz anbefales ikke. Se foreskrivingsinformasjon for glecaprevir/pibrentasvir for mer informasjon.
<b>Antibiotika</b>		
Azitromycin/Efavirenz (600 mg enkeltdose/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg q12t/400 mg en gang daglig)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induksjon) Utslett ble sett hos 46 % av friske frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	Den kliniske betydningen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f. eks. azitromycin) kan overveies. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Andre makrolidantibiotika (f. eks. erytromycin)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induksjon)	Daglig dose av rifabutin bør økes med 50% når den gis sammen med efavirenz. Dobling av rifabutindosen overveies i behandlingsregimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med efavirenz. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig vurdert. Det bør tas hensyn til individuell toleranse og virologisk respons når dosen justeres (se pkt. 5.2).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Rifampicin/Efavirenz (600 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6-induksjon)	Sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer kan økning av daglig dose efavirenz til 800 mg gi samme eksponering som en daglig dose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for rifampicin, inkludert 600 mg.
<b>Antimykotika</b>		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg q12t/600 mg en gang daglig)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon i konsentrasjonen av itraconazol: CYP3A4 induksjon) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk endring.	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itraconazol, bør alternativ antimykotisk behandling overveies.
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg en gang daglig	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G induksjon)	Samtidig bruk av posakonazol og efavirenz bør unngås medmindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg to ganger daglig/400 mg en gang daglig)  Vorikonazol/Efavirenz (400 mg to ganger daglig/300 mg en gang daglig)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 til ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 til ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 til ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** *sammenlignet med 200 mg to ganger daglig alene **sammenlignet med 600 mg en gang daglig alene (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme)	Når efavirenz gis sammen med vorikonazol, må vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig, og dosen av efavirenz må reduseres med 50%, d.v.s. til 300 mg en gang daglig. Når behandling med vorikonazol avsluttes, bør initialdosen av efavirenz gjenopptas.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg en gang daglig/400 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelvåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Ketokonazol og andre imidazol-antimykotika	Interaksjonen er ikke undersøkt	Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.
<b>ANTIMALARIA</b>		
Artemeter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser av 4 tabletter hver i løpet av 3 dager/600 mg en gang daglig)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 induksjon)	Siden reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin, eller lumefantrin kan føre til redusert effekt av antimalariamiddel, anbefales forsiktighet når efavirenz og artemeter/lumefantrin tabletter gis sammen.
Atovakvon og proguanil hydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) (induksjon av glukuronisering) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Samtidig bruk av atovakvon/proguanil og efavirenz bør unngås.
<b>Anthelmintika</b>		
Praziquantel/efavirenz eller ritonavir (enkeltdose)	Praziquantel: AUC: ↓ 77 %	Samtidig bruk med efavirenz anbefales ikke på grunn av signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjoner av prazikvantel med risiko for behandlingssvikt på grunn av økt levermetabolisme av efavirenz. Hvis kombinasjonen er nødvendig, kan det vurderes om dosen av prazikvantel skal økes.
<b>SYREREDUSERENDE MIDLER</b>		
Aluminiumhydroksid-magnesiumhydroksid-simetikon-antacida/Efavirenz (30 ml enkeltdose/400 mg enkeltdose) Famotidin/Efavirenz (40 mg enkeltdose/400 mg enkeltdose)	Hverken aluminium/magnesiumhydroksid-antacida eller famotidin endret absorpsjonen av efavirenz.	Samtidig administrering av efavirenz med legemidler som endrer magesyrens pH, forventes ikke å påvirke absorpsjonen av efavirenz.
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 til ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 til ↑ 32) Disse endringene antas ikke å være klinisk signifikante.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner og effekt av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller reduseres av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) Reduksjon i konsentrasjonen av karbamazepin: CYP3A4-induksjon; reduksjon i konsentrasjonen av efavirenz. (CYP3A4 og CYP2B6-induksjon) Steady-state AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> for den aktive karbamazepinepoxid-metabolitten forble uendret. Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling. Alternativ antikonvulsiv behandling bør overveies. Plasmanivåene for karbamazepin bør overvåkes regelmessig.
Fenytoin, Fenobarbital og andre antikonvulsiva som er substrater for CYP450 isoenzymer	Interaksjonen er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning i plasmakonsentrasjonen av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrater for CYP450 isoenzymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når efavirenz gis sammen med et antikonvulsivt middel som er et substrat for CYP450 isoenzymer, må nivåene av de antikonvulsive midlene overvåkes regelmessig.
Valproinsyre/Efavirenz (250 mg to ganger daglig/600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder at det ikke er noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz. Pasientene bør overvåkes med tanke på kontroll av kramper.
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatin og gabapentin utelukkende elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de vil konkurrere om de samme metabolske enzymer og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive Serotoninreopptakshemmere (SSRIs)</b>		
Sertralin/Efavirenz (50 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induksjon)	Sertralindosen bør økes i henhold til klinisk respons. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Paroksetin/Efavirenz (20 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Fluoksetin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har samme metabolske profil som paroksetin, d.v.s. sterk hemmende effekt på CYP2D6, forventes ingen interaksjon med fluoksetin.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>Noradrenalin og dopamin reopptakshemmere</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeltdose (depot)/600 mg en gang daglig]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 induksjon)	Økning i bupropiondose bør endres i henhold til klinisk respons, men anbefalt maksimaldose av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
<b>ANTI-HISTAMINER</b>		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg enkeltdose/600 mg en gang daglig)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 til ↓ 30) Disse endringene er ikke antatt å være klinisk signifikante. Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>KARDIOVASKULÆRE MIDLER</b>		
<b>Kalsiumkanalblokkere</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Diltiazem:  AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79)  C<sub>max</sub>: ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68)  C<sub>min</sub>: ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>Desacetyldiltiazem:  AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69)  C<sub>min</sub>: ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyldiltiazem:  AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)  C<sub>max</sub>: ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44)  C<sub>min</sub>: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18)  C<sub>max</sub>: ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26)  (CYP3A4-induksjon)</p> <p>Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke antatt å være klinisk signifikante.</p>	Dosen av diltiazem bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for diltiazem). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Verapamil, Felodipin, Nifedipin og Nicardipin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkeren	Dosen av kalsiumkanalblokkeren bør justeres i henhold til klinisk respons (se preparatomtalen for kalsiumkanalblokkeren).
<b>LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER</b>		
<b>HMG Co-A Reduktasehemmere</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Atorvastatin:  AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50)  C<sub>max</sub>: ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26)</p> <p>2-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23)</p> <p>4-hydroksyatorvastatin:  AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31)  C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51)</p> <p>Totalt aktive HMG Co-A-reduktasehemmere:  AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41)  C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av atorvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for atorvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	<p>Pravastatin:  AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57)  C<sub>max</sub>: ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)</p>	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av pravastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for pravastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Simvastatin/Efavirenz (40 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A - reductasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induksjon) Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirket ikke AUC eller C <sub>max</sub> -verdiene for efavirenz.	Kolesterolnivåene bør overvåkes regelmessig. Dosejustering av simvastatin kan være påkrevet (se preparatomtalen for simvastatin). Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, og det forventes derfor ingen interaksjon med efavirenz.	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
<b>HORMONELLE ANTIKONSEPTIVA</b>		
Oralt: Etinyløstradiol+Norgestimol/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg en gang daglig/600 mg en gang daglig)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolismen) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske betydningen av disse virkningene er ikke kjent.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
Injeksjon: Depomedroksyprogesteron- acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. enkeltdose DMPA)	I en 3-måneders interaksjonsstudie ble det ikke sett signifikante endringer i de farmakokinetiske parametrene for MPA mellom personer som fikk antiretroviral behandling som inneholdt efavirenz, og personer som ikke fikk antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre forsøksleger, til tross for at plasmanivåene av MPA var mer variable i den andre studien. I begge studiene holdt plasma progesteronnivåene seg lave for personer som fikk efavirenz og DMPA, i overensstemmelse med suppresjon av ovulasjonen.	Fordi tilgjengelig informasjon er begrenset, må en pålitelig barriereprevensjon benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Redusert eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Etter markedsføring har det forekommet tilfeldige rapporter om prevensjonssvikt med etonogestrel hos pasienter som har fått efavirenz.	Pålitelig barriereprevensjon må benyttes i tillegg til hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).
<b>IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER</b>		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f. eks. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Redusert eksponering for immunsuppressive midler kan forventes (CYP 3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponeringen for efavirenz.	Dosejustering av det immunsuppressive midlet kan være påkrevet. Nøye overvåkning av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst 2 uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales ved oppstart eller avslutning av behandling med efavirenz.
<b>IKKE-OPIOIDE ANALGETIKA</b>		
Metamizol/Efavirenz	Samtidig administrasjon av efavirenz med metamizol, som induserer metaboliserende enzymer, inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsake en reduksjon i plasmakonsentrasjoner av efavirenz med en potensiell reduksjon i klinisk effekt.	Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når metamizol og efavirenz administreres samtidig; klinisk respons og/eller legemiddelnivåer bør overvåkes etter behov.



Legemiddel inndelt etter terapeutisk klasse (dose)	Effekt på legemiddelevelvåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med konfidensintervaller hvis tilgjengelig <sup>a</sup> (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig behandling med efavirenz
<b>OPIOIDER</b>		
Metadon/Efavirenz (stabilt vedlikehold, 35-100 mg en gang daglig /600 mg en gang daglig)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induksjon) I en studie hos HIV-infiserte sprøytebrukere førte samtidig administrering av efavirenz og metadon til en reduksjon av plasmanivåene for metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å lindre abstinenssymptomene.	Samtidig administrering med efavirenz skal unngås på grunn av risikoen for QTc-forlengelse (se pkt 4.3).
Buprenorfin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Til tross for redusert eksponering for buprenorfin viste ingen pasienter symptomer på abstinens. Dosejustering av buprenorfin eller efavirenz er antakelig ikke nødvendig når preparatene gis samtidig.

<sup>a</sup> 90 % konfidensintervall dersom ikke annet er angitt.

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall.

Andre interaksjoner: efavirenz binder seg ikke til cannabinoidreseptorene. Falske positive resultater av cannabinoidtesten i urin har blitt rapportert i enkelte screening assays hos både ikke-infiserte og HIV-infiserte personer som fikk efavirenz. Påvisning ved hjelp av en mer spesifikk metode som f.eks. gaskromatografi/massespektrometri anbefales i slike tilfeller.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### *Prevensjon hos menn og kvinner*

Barriereprevensjon må alltid benyttes sammen med annen form for prevensjon (f.eks. p-piller eller annen hormonell prevensjon, se pkt. 4.5). På grunn av den lange halveringstiden for efavirenz anbefales adekvat prevensjon i 12 uker etter seponering av efavirenz.

##### Graviditet

Efavirenz skal ikke brukes under graviditet med mindre pasientens kliniske tilstand krever slik behandling. Kvinner som kan bli gravide må ta graviditetstest før de starter behandling med efavirenz (se pkt. 5.3).

Det har tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrالرrdsdefekter, inkludert meningomyelocoele, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester (ekskludert eventuelle efavirenz-inneholdende kombinasjonstabletter med fast dose). Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) inkludert hendelser forenlig med nevrالرrdsdefekter er rapportert med kombinasjonstabletten med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrالرrdsdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrالرrdsdefekten lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet av første trimester av en graviditet.

Pr. juli 2013 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (Antiretroviral Pregnancy Registry) mottatt prospektive rapporter om 904 svangerskap, der mor har vært eksponert for efavirenz-inneholdende behandlingsregimer i første trimester, som resulterte i 766 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevrالرrørdefekt. Frekvensen og typen av andre fødselsdefekter lignet de som ble sett hos barn som har vært eksponert for behandlingsregimer som ikke inneholder efavirenz, og hos de i den HIV-negative kontrollen. Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler.

Misdannelser er sett hos fostere fra efavirenz-behandlede apekatter (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er påvist at efavirenz blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon på effekt av efavirenz hos nyfødte/spedbarn. Risiko for barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med efavirenz. For å unngå at spedbarnet smittes av HIV anbefales det at HIV-smittede kvinner ikke ammer.

### Fertilitet

Effekten av efavirenz på hann- og hunnrotters fertilitet er kun vurdert ved doser som ga systemisk legemiddeleksponering lik eller lavere enn det som oppnås hos mennesker som får anbefalt dose efavirenz. I disse studiene påvirket ikke efavirenz paring eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (doser inntil 100 mg/kg/2 ganger daglig) og påvirket ikke sæd eller avkom av behandlede hannrotter (doser inntil 200 mg/2 ganger daglig). Reproduksjonsevnen til avkom født av hunnrotter som fikk efavirenz, ble ikke påvirket.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Efavirenz kan forårsake svimmelhet, svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Efavirenz er undersøkt i over 9000 pasienter. I en undergruppe på 1008 voksne pasienter, som fikk 600 mg efavirenz daglig i kombinasjon med proteasehemmere og/eller NRTI i kontrollerte kliniske studier, var de mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene med minst moderat alvorlighetsgrad rapportert hos minst 5 % av pasientene, utslett (11,6 %), svimmelhet (8,5 %), kvalme (8,0 %), hodepine (5,7 %) og tretthet (5,5 %). De mest merkbare bivirkningene med efavirenz er utslett og symptomer fra sentralnervesystem. Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis like etter behandlingsstart og gir seg vanligvis etter de første 2 - 4 ukene. Alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, psykiatriske bivirkninger som alvorlig depresjon, selvmord og psykoselignende oppførsel, og epileptiske anfall er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Efavirenz tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz og gi flere bivirkninger (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen ved langtidsbruk av behandlingsregimer som inneholder efavirenz ble vurdert i en kontrollert studie (006) hvor pasientene fikk enten efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, median varighet 180 uker), efavirenz + indinavir (n = 415, median varighet 102 uker) eller indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, median varighet 76 uker). Langtidsbruk av efavirenz i denne studien førte ikke til noen nye bekymringer angående sikkerheten.

## Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger med moderat eller høyere alvorlighetsgrad rapportert i kliniske studier med anbefalt dose efavirenz i kombinasjonsbehandling (n = 1008), og med minimum en mulig sammenheng med behandlingen (basert på utprøvers vurdering), er oppsummert nedenfor. Bivirkninger som er observert etter markedsføring i tilknytning til antivirale behandlingsregimer som inneholder efavirenz, er også inkludert og skrevet i kursiv. Frekvensen er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 10\ 000$ ).

<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
mindre vanlige	hypersensitivitet
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
vanlige	hypertriglyseridemi*
mindre vanlige	hyperkolesterolemi*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
vanlige	unormale drømmer, angst, depresjon, søvnløshet*
mindre vanlige	humørsvingninger, aggresjon, forvirringstilstander, eufori, hallusinasjoner, mani, paranoia, psykose <sup>‡</sup> , selvmordsforsøk, selvmordstanker, katatoni*
sjeldne	vrangforestillinger <sup>‡‡</sup> , nevrose <sup>‡‡</sup> , fullført selvmord <sup>‡‡*</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
vanlige	koordinasjons- og balanseforstyrrelser knyttet til lillehjernen <sup>‡</sup> , svekket konsentrasjonsevne (3,6 %), svimmelhet (8,5 %), hodepine (5,7 %), søvnighet (2,0 %)*
mindre vanlige	oppvisselse, hukommelsestap, ataksi, unormal koordinasjon, kramper, unormale tanker, tremor <sup>‡</sup>
<b>Øyesykdommer</b>	
mindre vanlige	tåkesyn
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
mindre vanlige	tinnitus <sup>‡</sup> , vertigo
<b>Karsykdommer</b>	
mindre vanlige	rødme <sup>‡</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
vanlige	abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast
mindre vanlige	pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier	
vanlige	økt aspartat aminotransferase (ASAT)*, økt alanin aminotransferase (ALAT)*, økt gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mindre vanlige	akutt hepatitt
sjeldne	leversvikt <sup>##</sup> *
Hud- og underhudssykdommer	
svært vanlige	utslett (11,6 %)*
vanlige	kløe
mindre vanlige	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom*
sjeldne	fotoallergisk dermatitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	tretthet

<sup>\*</sup>,<sup>†</sup>,<sup>##</sup> Se pkt. c. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for mer detaljer.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Informasjon vedrørende bivirkningsovervåking etter markedsføring*

<sup>†</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåking etter markedsføring, frekvensene ble derimot beregnet på bakgrunn av data fra 16 kliniske studier (n=3969).

<sup>##</sup> Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av bivirkningsovervåking etter markedsføring, men ikke rapportert som bivirkninger hos pasienter behandlet med efavirenz i 16 kliniske studier. Frekvenskategorien "sjeldne" var definert i henhold til "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2 Sept 2009)" på bakgrunn av den estimerte øvre delen av 95 % konfidensintervallet for 0 hendelser for antall personer behandlet med efavirenz i disse kliniske studiene (n=3969).

#### *Utslett*

I kliniske studier fikk 26 % av pasientene behandlet med 600 mg efavirenz hudutslett sammenlignet med 17 % av pasientene i kontrollgruppene. Hudutslett ble ansett som behandlingsrelatert hos 18 % av pasientene behandlet med efavirenz. Alvorlig utslett forekom hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz, og 1,7 % seponerte behandlingen pga utslett. Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %.

Utslettene er vanligvis milde til moderate maculopapulære huderupsjoner som oppstår innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvinner utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen pga utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz startes igjen.

Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler i NNRTI klassen, er begrenset. Rapportert forekomst av tilbakevendende utslett etter overføring fra nevirapin til

efavirenz-terapi, primært basert på retrospektive kohortdata fra publisert litteratur, varierte fra 13 til 18 % sammelignet med forekomst observert i pasienter behandlet med efavirenz i kliniske studier. (Se pkt. 4.4.)

### *Psykiatriske symptomer*

Alvorlige psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. I kontrollerte studier var frekvensen av spesifikke alvorlige psykiatriske hendelser:

	Efavirenzregime (n=1008)	Kontrollregime (n=635)
- alvorlig depresjon	1,6 %	0,6 %
- selvmordstanker	0,6 %	0,3 %
- ikke-fatale selvmordsforsøk	0,4 %	0 %
- aggressiv oppførsel	0,4 %	0,3 %
- paranoide reaksjoner	0,4 %	0,3 %
- maniske reaksjoner	0,1 %	0 %

Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for disse alvorlige psykiatriske bivirkningene, med frekvens for hver av bivirkningene ovenfor i området 0,3 % for maniske reaksjoner til 2,0 % for både alvorlig depresjon og selvmordstanker. Etter markedsføring er det også rapportert om selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni.

### *Symptomer fra nervesystemet*

Vanlig rapporterte bivirkninger i kontrollerte kliniske studier inkluderte, men var ikke begrenset til: svimmelhet, søvnløshet, døsighet, svekket konsentrasjonsevne og unormale drømmer. Symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet ble sett hos 19 % (alvorlige 2,0 %) av pasientene sammenlignet med 9 % (alvorlige 1,0 %) av pasientene som fikk kontrollbehandling. I kliniske studier har 2 % av pasientene behandlet med efavirenz sluttet med behandlingen pga. slike symptomer.

Symptomer fra nervesystemet begynner vanligvis første eller andre dag av behandlingen og gir seg generelt etter de første 2 - 4 ukene. I en studie med frivillige uten infeksjon, var median tid for starten av et representativt symptom fra nervesystemet 1 time etter dosering, og median varighet var 3 timer. Symptomer fra nervesystemet kan opptre oftere når efavirenz tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirenznivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene og kan anbefales de første ukene av behandlingen og for pasienter som fortsetter å ha disse symptomene (se pkt. 4.2). Dosereduksjon eller deling av den daglige dosen har ikke vist seg å være fordelaktig.

Analysen av langtidsdataene viste at utover 24 ukers behandling var insidensen for nye symptomer fra nervesystem hos pasienter behandlet med efavirenz, vanligvis lik de i kontrollarmen.

### *Leversvikt*

Enkelte av rapportene om leversvikt etter markedsføring, inkludert tilfeller hos pasienter uten tidligere leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, var kjennetegnet av et fulminant forløp, som i noen tilfeller progredierte til transplantasjon eller død.

### *Immunt reaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

## *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

## *Unormale laboratorieverdier*

Leverenzymmer: økning i ASAT og ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 3 % av 1008 pasienter behandlet med 600 mg efavirenz (5 - 8 % etter langtidsbehandling i studie 006). Liknende økninger ble sett hos pasienter som fikk kontrollbehandling (5 % etter langtidsbehandling). Økning i GGT til mer enn fem ganger øvre normalverdi ble sett hos 4 % av alle pasientene behandlet med 600 mg efavirenz og 1,5 - 2 % av pasientene som fikk kontrollbehandling (7 % hos efavirenzbehandlede pasienter og 3 % hos kontrollpasienter etter langtidsbruk). Frittstående økninger i GGT hos pasienter som fikk efavirenz kan komme av enzyminduksjon. I langtidsstudien (006) sluttet 1 % av pasientene i hver behandlingsgruppe på grunn av lever- eller galleveissykdommer.

Amylase: i en undergruppe på 1008 pasienter i kliniske studier, ble asymptotiske økninger i serumamylase større enn 1,5 ganger øvre normal verdi sett hos 10 % av pasientene behandlet med efavirenz og 6 % av pasientene på sammenligningsbehandling. Den kliniske signifikansen av asymptotisk økninger i serumamylase er ukjent.

## *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

## Pediatrik populasjon

Biivirkninger rapportert hos barn var generelt lik bivirkninger hos voksne. Utslett ble rapportert oftere hos barn (59 av 182 (32 %) barn som ble behandlet med efavirenz) og var ofte mer alvorlige enn hos voksne (alvorlig utslett ble rapportert hos 6 av 182 (3,3 %) av barna). Profylakse med passende antihistaminer kan overveies før behandlingsstart med efavirenz hos barn.

## Andre spesielle populasjoner

Leverenzymmer hos pasienter som også er infisert med hepatitt B eller C: I langtidsstudien 006 var 137 av pasientene i behandlingsregimer med efavirenz (median behandlingsvarighet 68 uker) og 84 av pasientene i kontrollregimet (median varighet 56 uker) seropositive ved screening for hepatitt B (positive for overflateantigen) og/eller C (hepatitt C antistoffpositive). Blant co-infiserte pasienter i studie 006 utviklet 13 % av de efavirenz-behandlede pasientene og 7 % i kontrollgruppen økning i ASAT på mer enn fem ganger øvre normalverdi, og henholdsvis 20 % og 7 % utviklet økning i ALAT til mer enn fem ganger øvre normalverdi. Blant co-infiserte pasienter sluttet 3 % av pasientene som ble behandlet med efavirenz og 2 % i kontrollgruppen på grunn av leversykdommer (se pkt. 4.4).

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg to ganger daglig har rapportert økning i symptomer fra nervesystemet. En pasient opplevde ufrivillige muskelkontraksjoner.

Behandling av overdose med efavirenz skal bestå av generelt støttende behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Administrering av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert legemiddel. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel til systemisk bruk, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere. ATC kode: J05A G03

#### Virkningsmekanisme

Efavirenz er en NNRTI av HIV-1. Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant HIV-2 RT eller cellulær DNA polymerase ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ).

#### Hjerteelektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble undersøkt i en åpen, positiv- og placebokontrollert krysingsstudie på QT med faste enkeltsekvenser med 3 perioder og 3 behandlinger hos 58 friske forsøkspersoner med økt forekomst av CYP2B6-polymorfismer. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  for efavirenz etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype var 2,25 ganger den gjennomsnittlige  $C_{max}$  observert hos forsøkspersoner med CYP2B6\*1/\*1-genotype. Det ble observert en positiv sammenheng mellom efavirenzkonsentrasjonen og QTc-forlengelse. Basert på sammenhengen mellom konsentrasjon og QTc er gjennomsnittlig QTc-forlengelse og dens øvre grense for 90 %-konfidensintervall 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøkspersoner med CYP2B6\*6/\*6-genotype etter administrering av doser på 600 mg daglig i 14 dager (se pkt. 4.5).

#### Antiviral aktivitet

Konsentrasjonen av fri efavirenz som trengs for å hemme 90 til 95 % av vill type eller zidovudin-resistente laboratorie- eller kliniske isolater *in vitro* varierte fra 0,46 til 6,8 nM i lymfoblastoide cellelinjer, mononukleære celler i perifert blod (PBMC) og makrofag-/monocyttkulturer.

#### Resistens

Effekten av efavirenz i cellekulturer på virale varianter med aminosyresubstitusjoner i posisjon 48, 108, 179, 181 eller 236 i RT eller varianter med aminosyresubstitusjoner i proteasen, er lik effekten som er sett på virusstammer av vill type. De enkeltsubstitusjoner som ga høyest resistens mot efavirenz i cellekultur falt sammen med en leucin-til-isoleucin endring i posisjon 100 (L100I, 17 til 22 ganger resistens) og en lysin-til-asparagin endring i posisjon 103 (K103N, 18 til 33 ganger resistens). Mer enn 100 ganger tap av følsomhet ble sett for HIV varianter som uttrykker K103N i tillegg til andre aminosyresubstitusjoner i RT.

K103N var den hyppigste RT-substitusjonen sett i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz i kombinasjon med indinavir eller zidovudin + lamivudin. Denne mutasjonen ble sett hos 90 % av pasientene behandlet med efavirenz som fikk virologisk svikt. Substitusjoner i RT posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Mønsteret i aminosyresubstitusjonene i RT assosiert med resistensen for efavirenz var uavhengig av andre antivirelle legemidler brukt i kombinasjon med efavirenz.

## Kryssresistens

Kryssresistensprofiler for efavirenz, nevirapin og delavirdin i cellekulturer viste at K103N substitusjonen faller sammen med tap av følsomhet for alle tre NNRTIs. To av tre undersøkte delavirdin-resistente kliniske isolater var kryssresistente for efavirenz og inneholdt K103N substitusjonen. Et tredje isolat som hadde en substitusjon i posisjon 236 av RT, var ikke kryssresistent for efavirenz.

Virale isolater fra PBMCs fra pasienter inkludert i kliniske studier med efavirenz som viste tegn på behandlingssvikt (økt virusmengde) ble undersøkt med hensyn på følsomhet for NNRTIs. Tretten isolater tidligere karakterisert som efavirenz-resistente var også resistente overfor nevirapin og delavirdin. Fem av disse NNRTI-resistente isolatene hadde K103N eller en valin-til-isoleucin substitusjon i posisjon 108 (V108I) i RT. Tre av de undersøkte efavirenz-isolatene fra pasienter som ikke reagerte på behandlingen, forble følsomme overfor efavirenz i cellekulturer og var også følsomme overfor nevirapin og delavirdin.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og proteasehemmere er lavt på grunn av de forskjellige enzymene som er involvert. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTIs er lav på grunn av de forskjellige bindingsstedene og de forskjellige virkningsmekanismene.

## Klinisk effekt

Efavirenz er ikke undersøkt i kontrollerte studier med pasienter med fremskreden HIV-sykdom, det vil si med CD4 tall  $< 50$  celler/mm<sup>3</sup>, eller hos pasienter tidligere behandlet med proteasehemmere eller NNRTI. Klinisk erfaring fra kontrollerte studier med kombinasjoner som inneholder didanosin eller zalcitabin er begrenset.

To kontrollerte studier (006 og ACTG 364) med ca. ett års varighet hvor efavirenz ble gitt i kombinasjon med NRTIs og/eller proteasehemmere, har gitt reduksjon i virusmengde til under analysemetodens kvantifiseringsgrense og økning i CD4 lymfocytter hos HIV-infiserte pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling og hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. Studie 020 viste lignende aktivitet i løpet av 24 uker hos pasienter som tidligere har vært behandlet med NRTI. I disse studiene var efavirenz dosen 600 mg en gang daglig; indinavirdosen var 1000 mg hver 8. time brukt sammen med efavirenz og 800 mg hver 8. time brukt uten efavirenz. Nelfinavirdosen var 750 mg 3 ganger daglig. Standarddoser for NRTIs gitt hver 12. time ble brukt i alle disse studiene.

I den åpne og randomiserte 006 studien ble efavirenz + zidovudin + lamivudin eller efavirenz + indinavir sammenlignet med indinavir + zidovudin + lamivudin hos 1266 pasienter som ikke hadde vært behandlet med efavirenz, lamivudin, NNRTIs eller proteasehemmere tidligere. Gjennomsnittlig antall CD4 celler ved baseline var 341 celler/mm<sup>3</sup> og gjennomsnittlig HIV-RNA nivå var 60 250 kopier/ml. Effekteresultatene for 006 studien hos en subgruppe på 614 pasienter som hadde vært inkludert i studien i minst 48 uker finnes i tabell 2. I analysen av andel respondere (ikke fullført er lik behandlingssvikt i analysen [NC = F]), ble pasienter som avsluttet studien tidlig av en eller annen grunn, eller som hadde manglende HIV-RNA målinger som enten ble gjort før eller etter en måling over analysemetodens kvantifiseringsgrense antatt å ha HIV-RNA over 50 eller over 400 kopier/ml ved de manglende tidspunktene.



**Tabell 2: Effektresultater for studie 006**

Behandlings regime <sup>d</sup>	n	Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA		Gj.snitt endring i antall CD4-celler fra baseline celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	< 50 kopier/ml (95 % KI <sup>b</sup> )	
		48 uker	48 uker	48 uker
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12.3)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt.

<sup>b</sup> KI, konfidens intervall.

<sup>c</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet.

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Resultatene ved 168 uker fra 006 studien (160 pasienter fullførte studien behandlet med EFV + IDV, 196 pasienter med EFV + ZDV + 3TC og 127 pasienter med EDV + ZDV + 3TC) antyder at responsen er vedvarende ved langtidsbruk når en ser på andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml, HIV RNA < 50 kopier/ml og gjennomsnittlig endring i antall CD4 celler fra baseline.

Effekt resultatene for studiene ACT 364 og 020 finnes i tabell 3. I studie ACTG 364 ble det inkludert 196 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. I studie 020 ble det inkludert 327 pasienter som hadde vært behandlet med NRTIs men ikke med proteasehemmere eller NNRTIs. Legen kunne endre pasientenes NRTI regime når de ble inkludert i studien. Andelen respondere var høyest hos pasienter som endret NRTIs.

**Tabell 3: Effektresultater for studiene ACTG 364 og 020**

Studienummer/ Behandlingsregime <sup>b</sup>	n	Andel respondere (NC = F <sup>a</sup> ) Plasma HIV-RNA				Gj. snitt endring i antall CD4-celler fra utgangspunktet celler/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>d</sup> )	
		%	(95 % KI <sup>c</sup> )	%	(95 % KI)		
Studie ACTG 364 48 uker		< 500 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 uker		< 400 kopier/ml		< 50 kopier/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, ikke fullført = behandlingssvikt

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosid reverstranskriptasehemmer; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> KI, konfidens intervall for antall pasienter som responderte

<sup>d</sup> S.E.M., standardfeil for gjennomsnittet

---, ikke testet

## Pediatriisk populasjon

Studie AI266922 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av SUSTIVA kombinert med didanosin og emtricitabin hos pediatriske pasienter med og uten tidligere antiretroviral behandling. Trettisju pasienter i alderen 3 måneder til 6 år (median 0,7 år) ble behandlet med SUSTIVA. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 5,88 log<sub>10</sub> kopier/ml, median antall CD4+-celler var 1144 celler/mm<sup>3</sup>, og median prosentandel CD4+-celler var 25 %. Median studiebehandlingstid var 132 uker; hos 27 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 57 % (21/37) og 46 % (17/37). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 uker var 215 celler/mm<sup>3</sup> og median økning i prosentandel CD4+-celler var 6 %.

Studie PACTG 1021 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av SUSTIVA kombinert med didanosin og emtricitabin hos pediatriske pasienter uten tidligere antiretroviral behandling. Førtitre pasienter i alderen 3 måneder til 21 år (median 9,6 år) ble administrert SUSTIVA. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 4,8 log<sub>10</sub> kopier/ml, median antall CD4+-celler var 367 celler/mm<sup>3</sup>, og median prosentandel CD4+-celler var 18 %. Median studiebehandlingstid var 181 uker; hos 16 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 77 % (33/43) og 70 % (30/43). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 behandlingsuker var 238 celler/mm<sup>3</sup> og median økning i prosentandel CD4+-celler var 13 %.

Studie PACTG 382 var en åpen studie for å vurdere farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet av SUSTIVA kombinert med nelfinavir og en NRTI hos pediatriske pasienter uten tidligere antiretroviral behandling og med tidligere NRTI-behandling. Hundreogto pasienter i alderen 3 måneder til 16 år (median 5,7 år) ble behandlet med SUSTIVA. Åttisju prosent av pasientene hadde tidligere fått antiretroviral behandling. Ved baseline var median HIV-1-RNA-nivå i plasma 4,57 log<sub>10</sub> kopier/ml, median antall CD4+-celler var 755 celler/mm<sup>3</sup>, og median prosentandel CD4+-celler var 30 %. Median studiebehandlingstid var 118 uker; hos 25 % av pasientene ble behandlingen seponert før uke 48. En ITT-analyse viste at total andel pasienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml og < 50 kopier/ml i uke 48 var henholdsvis 57 % (58/102) og 43 % (44/102). Median økning i forhold til baseline i antall CD4+-celler etter 48 behandlingsuker var 128 celler/mm<sup>3</sup> og median økning i prosentandel CD4+-celler var 5 %.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Høyeste plasmakonsentrasjoner for efavirenz på 1,6 - 9,1 µM ble oppnådd etter 5 timer etter en enkel peroral dose på 100 mg til 1600 mg gitt til friske frivillige. Doserelaterte økninger i C<sub>max</sub> og AUC ble sett ved doser opp til 1600 mg. Økningene var mindre enn proporsjonalt, noe som tyder på minsket absorpsjon ved høyere doser. Tid til maksimale plasmakonsentrasjoner (3 - 5 timer) forandret seg ikke etter flere doser, og steady-stateplasmakonsentrasjoner ble nådd etter 6 - 7 dager.

I HIV-infiserte pasienter ved steady state var gjennomsnittlig C<sub>max</sub>, gjennomsnittlig C<sub>min</sub> og gjennomsnittlig AUC lineære ved daglige doser på 200 mg, 400 mg og 600 mg. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg en gang daglig, var steady state C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [gjennomsnittlig ± S.D. (% C.V.)], steady state C<sub>min</sub> var 5,6 ± 3,2 µM (57 %) og AUC 184 ± 73 µM·h (40 %).

### Effekt av matinntak

AUC og C<sub>max</sub> etter en enkelt dose på 600 mg efavirenz filmdrasjerte tabletter hos friske frivillige økte med henholdsvis 28 % (90 % CI: 22 - 33 %) og 79 % (90 % CI: 58 - 102 %) når efavirenz ble gitt sammen med et måltid med høyt fettinnhold i forhold til gitt ved faste (se pkt. 4.4).

## Fordeling

Efavirenz er sterkt bundet (ca. 99,5 - 99,75 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. I HIV-1 infiserte pasienter (n = 9) som fikk efavirenz 200 - 600 mg en gang daglig i minst en måned, var konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken fra 0,26 til 1,19 % (gjennomsnittlig 0,69 %) av tilsvarende plasmakonsentrasjon. Denne andelen er ca. 3 ganger høyere enn ikke-protein-bundet (fri) fraksjon av efavirenz i plasma.

## Biotransformasjon

Studier i mennesker og *in vitro* studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 systemet til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glukuronisering av de hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antydte at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isozymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmet P450 isozymene 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner oppnådd i klinikken.

Eksposering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote G516T genetiske varianten av isoenzymet CYP2B6. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av efavirenzrelaterte bivirkninger kan ikke utelukkes.

Det er vist at efavirenz induserer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme som kan være klinisk relevant hos noen pasienter. Hos friske frivillige ga gjentatte doser på 200 - 400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulasjon (22 - 42 % lavere) og kortere terminal halveringstid sammenlignet med enkelt dose (se nedenfor). Det er også vist at efavirenz induserer UGT1A1. Eksposering for raltegravir (et UGT1A1 substrat) er redusert når efavirenz er tilstede (se pkt. 4.5, tabell 2).

Selv om *in vitro* data antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, så har det vært motstridende rapporter om både økt og redusert eksponering for substrater til disse enzymene når de er gitt samtidig med efavirenz *in vivo*. Den totale effekten av samtidig administrering er ikke klar.

## Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkelt dose og 40 - 55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14 - 34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

## Redusert leverfunksjon

I en studie med enkel dosering var halveringstiden fordoblet hos en enkelt pasient med alvorlig redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse C), noe som indikerer et potensiale for en mye større grad av akkumulering. En studie med flere doser viste ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med svakt redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse A) sammenlignet med kontroller. Det var utilstrekkelige data til å fastslå om moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon (Child Pugh klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken av efavirenz.

## Kjønn, rase, eldre

Selv om begrensede data antyder at både kvinner og pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, ser de ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz.

Farmakokinetiske studier har ikke blitt gjort hos eldre.

## Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske parametrene for efavirenz ved steady-state hos pediatrik pasienter ble forutsagt ved hjelp av en populasjonsmodell for farmakokinetiske egenskaper, og vises i tabell 4 sortert etter

vektgrupper med korresponderende anbefalte doser.

**Tabell 4: Forventet farmakokinetikk ved steady-state efavirenz (kapsler/kapsler med granulat) hos HIV-smittede pediatriske pasienter**

Kroppsvekt	Dose	Gj.snitts AUC <sub>(0-<sup>24</sup>)</sub> μM·t	Gj.snitts C <sub>max</sub> μg/ml	Gj.snitts C <sub>min</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 Prekliniske sikkerhetsdata

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester.

Efavirenz induserer resorpsjon av fostere hos rotter. Misdannelser har blitt sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencephali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster. Ingen misdannelser ble sett hos fostere av rotter og kaniner behandlet med efavirenz.

Gallehyperplasi ble sett hos cynomolgusaper gitt efavirenz i  $\geq 1$  år i en dose som gir gjennomsnittlige AUC-verdier ca. 2 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved doseringslutt. Gallefibrose ble sett hos rotter. Kortvarige kramper ble observert hos noen aper som fikk efavirenz  $\geq 1$  år ved doser som ga AUC-verdier i plasma 4 til 13 ganger større enn hos mennesker ved anbefalt dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karsinogenitetstudier viste en økning i forekomsten av tumorer i lever og lunge hos hannmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen for tumordannelse og dens mulige relevans for mennesker er ukjent.

Karsinogenitetstudier hos hannmus, hann- og hunnrotter var negative. Så lenge det karsinogene potensialet hos mennesker er ukjent, antyder disse dataene at den kliniske nytten av efavirenz oppveier den mulige karsinogene risikoen hos mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjernen

Krysskarmellosenatrium  
Mikrokrystalinsk cellulose  
Natriumlaurylsulfat  
Hydroksypropylcellulose  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat

Filmdrasjeringen  
Hypromellose (E464)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 400  
Gult jernoksid (E172)  
Karnaubavoks

Blekket  
Hypromellose (E464)  
Propylenglykol  
Karmin (E120)  
Indigotin (E132)  
Titandioksid (E171)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE bokser med barnesikkert polypropylenlukk. Hver kartong inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.

Bokser med 30 x 1 eller multipakninger med 90 (3 bokser av 30 x 1) filmdrasjerte tabletter i perforert aluminium/PVC endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/110/008  
EU/1/99/110/009  
EU/1/99/110/010

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

MT-dato for første gang: 22. august 2002

Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.



Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**TEKST FOR YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKSPAKNINGEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 50 mg harde kapsler  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder: efavirenz 50 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Den inneholder: laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/110/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

SUSTIVA 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ytre kartong: Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ytre kartong:

PC:

SN:

<NN:>

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**TEKST FOR YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKSPAKNINGEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 100 mg harde kapsler  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder: efavirenz 100 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Den inneholder: laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLOPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/110/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

SUSTIVA 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ytre kartong: Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ytre kartong:

PC:

SN:

<NN>

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**TEKST FOR YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKSPAKNINGEN**  
**TEKST FOR YTTERKARTONG TIL BLISTERPAKNINGEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 200 mg harde kapsler  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder: efavirenz 200 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Den inneholder: laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 harde kapsler: plastboks  
42 x 1 harde kapsler: blisterpakning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/110/003 - plastboks  
EU/1/99/110/004 - blisterpakning

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

SUSTIVA 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ytre kartong: Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ytre kartong:

PC:

SN:

<NN:>



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER TEKST**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 200 mg kapsel, hard  
efavirenz

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**TEKST FOR YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKSPAKNINGEN**  
**TEKST FOR YTTERKARTONG TIL BLISTERPAKNINGEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 600 mg tabletter, filmdrasjerte  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder: efavirenz 600 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Den inneholder: laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Plastboks:**  
30 tabletter, filmdrasjerte

**Blisterpakning:**  
30 x 1 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

Plastboks:  
EU/1/99/110/008

Blisterpakning:  
EU/1/99/110/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

SUSTIVA 600 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ytre kartong: Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ytre kartong:  
PC:  
SN:  
<NN:>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**TEKST FOR YTTERKARTONG TIL BLISTER-MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 600 mg tabletter, filmdrasjerte efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder: efavirenz 600 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Den inneholder: laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 90 (3 bokser av 30 x 1) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU 1/99/110/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

SUSTIVA 600 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ytre kartong: Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ytre kartong:

PC:

SN:

<NN:>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

**TEKST FOR INDRE KARTONG TIL BLISTER, KOMPONENT I EN MULTIPAKNING  
(UTEN BLUE BOX)  
30 X 1 TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 600 mg tablett, filmdrasjert  
efavirenz

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder: efavirenz 600 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Den inneholder: laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

30 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
Komponent i en multipakning. Må ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/99/110/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

SUSTIVA 600 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ytre kartong: Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ytre kartong:

PC:

SN:

<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER TEKST**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

SUSTIVA 600 mg tablett, filmdrasjert  
efavirenz

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### SUSTIVA 50 mg harde kapsler efavirenz

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva SUSTIVA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA
3. Hvordan du bruker SUSTIVA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva SUSTIVA er og hva det brukes mot

SUSTIVA, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV-1)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 måneder og eldre som veier minst 3,5 kg. Legen har forskrevet SUSTIVA til deg fordi du har en HIV-infeksjon. SUSTIVA tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### 2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA

Bruk ikke SUSTIVA

- **hvis du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere av de følgende legemidlene**(se også «Andre legemidler og SUSTIVA»):
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)
  - **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
  - **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)

- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes for å behandle visse psykiatiske sykdommer)
- **elbasvir eller grazoprevir** (brukes til å behandle hepatitt C)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med SUSTIVA, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at SUSTIVA slutter å virke som det skal.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker SUSTIVA.

- **SUSTIVA skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med SUSTIVA startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindret viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker SUSTIVA.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker. Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*)
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av **disse** legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar SUSTIVA. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt leveren din fungerer eller kan bytte medisinen din med en annen. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Bruk ikke SUSTIVA*)
  - **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**

- **Når du begynner å ta SUSTIVA, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blærer og feber, må du slutte å ta SUSTIVA og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av SUSTIVA.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjentegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

SUSTIVA er ikke anbefalt til barn under 3 måneder eller barn som veier mindre enn 3,5 kg da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og SUSTIVA**

**Du må ikke ta SUSTIVA sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke SUSTIVA", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

SUSTIVA kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba* ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av SUSTIVA eller andre legemidler i blodet kan endres.

Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet. **Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med SUSTIVA hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner,** inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og voriconazol kan øke mengden SUSTIVA i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itrakonazol. SUSTIVA kan redusere mengden itrakonazol i blodet.
  - posakonazol. SUSTIVA kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle parasittinfeksjoner:**
  - praziquantel: SUSTIVA kan redusere mengden av praziquantel i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, kan legen anbefale å øke dosen av praziquantel ved behov.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. SUSTIVA kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at SUSTIVA sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotika-avhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.
- **Metamizol**, et legemiddel som brukes til å behandle smerte og feber
- **Sertralin** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta SUSTIVA, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.

- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta SUSTIVA, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f.eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). SUSTIVA kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar SUSTIVA mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med SUSTIVA var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba ekstrakter** (et naturmiddel).
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

#### **Inntak av SUSTIVA sammen med mat og drikke**

Inntak av SUSTIVA på tom mage kan gi færre bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker SUSTIVA.

#### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med SUSTIVA og i 12 uker etter avsluttet behandling.**

Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med SUSTIVA.

**Hvis du kan bli gravid mens du får SUSTIVA**, må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med SUSTIVA.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke SUSTIVA hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt SUSTIVA eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker SUSTIVA.

Kvinner som er HIV-smittet, **anbefales å ikke amme**, da HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**SUSTIVA inneholder efivarens og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.** Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

**SUSTIVA inneholder laktose i hver daglige dose på 600 mg.**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **3. Hvordan du bruker SUSTIVA**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne er 600 mg én gang daglig.
- SUSTIVA-dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tas gjennom munnen. Det anbefales at SUSTIVA tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (f.eks. svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det anbefales at kapselen svelges hel med vann.
- SUSTIVA må tas hver dag.
- SUSTIVA skal aldri brukes alene til behandling av HIV. SUSTIVA skal alltid tas i kombinasjon med andre medisiner mot HIV.

#### **Bruk av SUSTIVA hos barn og ungdom**


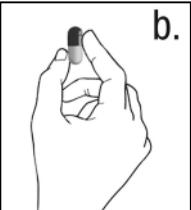
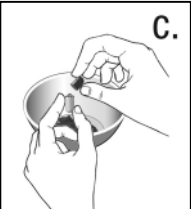
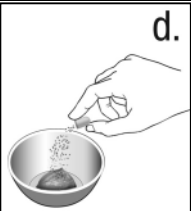
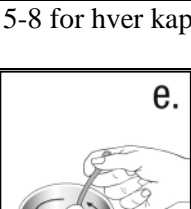
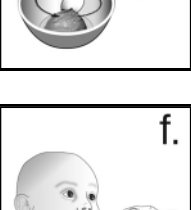
- SUSTIVA 50 mg harde kapsler kan tas av barn og unge som er 3 måneder eller eldre og veier minst 3,5 kg, og som som klarer å svelge kapslene. For barn som ikke klarer å svelge den harde kapselen kan man vurdere å åpne kapselen og blande innholdet med litt mat.
- Dosen for barn og voksne regnes ut etter kroppsvekt og tas én gang daglig som vist nedenfor:

<b>Kroppsvekt</b>	<b>SUSTIVA</b>	<b>Antall kapsler eller tableter, og styrke som skal administreres</b>
<b>kg</b>	<b>Dose (mg)</b>	
3,5 til < 5	100	Én 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	Én 100 mg kapsel + én 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	Én 200 mg kapsel
15 til < 20	250	Én 200 mg kapsel + én 50 mg kapsel
20 til < 25	300	Tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	Tre 100 mg kapsler + én 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	To 200 mg kapsler
≥ 40	600	Én 600 mg kapsel ELLER tre 200 mg kapsler

For barn som ikke kan svelge kapslene kan legen anbefale å åpne den harde kapselen og blande innholdet med litt (1–2 teskjeer) mat (for eksempel yoghurt). Kapslene må åpnes forsiktig så ikke innholdet søles eller slippes ut i luften. Hold kapselen med hetten opp, og trekk hetten bort fra hoveddelen av kapselen. Bruk en liten beholder til å blande i. Gi blandingen til barnet så snart som mulig og ikke mer enn 30 minutter etter blanding. Pass på at barnet spiser alt av blandingen av mat og

kapselinnhold. Tilsett ytterligere en liten mengde (ca. 2 teskjeer) av maten til den tomme blandebeholderen, rør for å sikre at det ikke er rester av legemiddel igjen i beholderen, og få barnet til å spise hele mengden igjen. Barnet skal ikke få annen mat på 2 timer. Legen kan også anbefale denne måten å ta SUSTIVA på for voksne som ikke kan svelge kapsler.

#### Instruksjoner for administrasjon av granulat:

1	Unngå å gi den daglige SUSTIVA-dosen innen 1 time etter amming eller et måltid.	
2	Vask og tørk hendene før og etter klargjøring av granulatet.	
3	Velg en matvare som er myk og som barnet liker. Eksempler på myk mat er eplemos, druemarmelade, yoghurt, eller morsmelkerstatning. I en smakspreferansestudie hos voksne var SUSTIVA blandet med druemarmelade best likt.	
4	Ha 1-2 teskjeer av maten i en liten beholder (figur a).	
5	<b>SUSTIVA-kapslene åpnes forsiktig over beholderen, som beskrevet i trinn 6-7, slik at innholdet ikke går til spille.</b>	
6	Hold kapselen over beholderen med hetten opp (se figur b).	
7	Dra hetten forsiktig av kapselens hoveddel (figur c).	
8	Strø kapselens innhold over maten (figur d).	
9	Dersom den daglige dosen består av mer enn én kapsel gjentas trinn 5-8 for hver kapsel. <b>Ikke</b> tilsett mer mat.	
10	Bland kapselens innhold og maten (figur e).	
<b>Trinn 11-14 skal utføres innen 30 minutter etter blanding:</b>		
11	Mat barnet med blandingen av maten og innholdet i kapselen, og sørg for at barnet spiser alt (figur f).	
12	Tilsett litt mer mat (ca. 2 teskjeer) i den tomme beholderen (figur a).	
13	Rør slik at det ikke blir igjen noe legemiddelrest i beholderen (figur e).	



14	Gi barnet alt som er i beholderen (figur f).
15	<b>Ikke gi barnet mer mat innen 2 timer.</b>

### **Dersom du tar for mye av SUSTIVA**

Rådfør deg med lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye SUSTIVA. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta SUSTIVA**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta medisinen på.

### **Dersom du avbryter behandlingen med SUSTIVA**

Når din forsyning av SUSTIVA begynner å nærme seg slutten, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta medisinen, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan SUSTIVA forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes SUSTIVA eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med SUSTIVA i kombinasjon med andre medisiner mot HIV, er hudutslett og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslett uten noen endringer i behandlingen med SUSTIVA. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med SUSTIVA.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1-3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar SUSTIVA ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker SUSTIVA.

### **Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:**

#### **Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

#### **Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsigheit, problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diarré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet

- følelse av engstelse, følelse av nedtrykthet

*Tester kan vise:*

- økte leverenzymmer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)**

- nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre- eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

*Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på sollys
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og kartongen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av SUSTIVA**

- Hver SUSTIVA harde kapsel inneholder 50 mg av virkestoffet efavirenz.

- Hjelpstoffene i pulveret inne i kapslene er: natriumlaurylsulfat, laktosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumstivelseglykolat.
- Kapselskallet inneholder: gelatin, natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E172), titandioksid (E171) og silikondioksid.
- Teksten på kapslene er trykket med blekk som inneholder karmin (E120), indigotin (E132) og titandioksid (E171).

#### **Hvordan SUSTIVAs er ut og innholdet i pakningen**

SUSTIVA50 mg harde kapsler leveres i bokser med 30 kapsler.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu>

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### SUSTIVA 100 mg harde kapsler efavirenz

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva SUSTIVA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA
3. Hvordan du bruker SUSTIVA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva SUSTIVA er og hva det brukes mot

SUSTIVA, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV-1)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 måneder og eldre som veier minst 3,5 kg. Legen har forskrevet SUSTIVA til deg fordi du har en HIV-infeksjon. SUSTIVA tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### 2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA

##### Bruk ikke SUSTIVA

- **hvis du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere** av de følgende legemidlene (se også «Andre legemidler og SUSTIVA»):
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)
  - **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
  - **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)

- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til å behandle visse psykiatiske sykdommer)
- **elbasvir eller grazoprevir** (brukes til å behandle hepatitt C)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med SUSTIVA, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at SUSTIVA slutter å virke som det skal.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker SUSTIVA.

- **SUSTIVA skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med SUSTIVA startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindret viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker SUSTIVA.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker. Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*)
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar SUSTIVA. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt leveren din fungerer eller kan bytte medisinen din med en annen. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Bruk ikke SUSTIVA*)
  - **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**

- **Når du begynner å ta SUSTIVA, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta SUSTIVA og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av SUSTIVA.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjentegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

SUSTIVA er ikke anbefalt til barn under 3 måneder eller barn som veier mindre enn 3,5 kg da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og SUSTIVA**

**Du må ikke ta SUSTIVA sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke SUSTIVA", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

SUSTIVA kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba* ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av SUSTIVA eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet. **Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med SUSTIVA siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner,** inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og voriconazol kan øke mengden SUSTIVA i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itraconazol. SUSTIVA kan redusere mengden itraconazol i blodet.
  - posakonazol. SUSTIVA kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle parasittinfeksjoner:**
  - praziquantel: SUSTIVA kan redusere mengden av praziquantel i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, kan legen anbefale å øke dosen av praziquantel ved behov.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. SUSTIVA kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at SUSTIVA sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotika-avhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.
- **Metamizol**, et legemiddel som brukes til å behandle smerte og feber
- **Sertralinn** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta SUSTIVA, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.

- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta SUSTIVA, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f. eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). SUSTIVA kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar SUSTIVA mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med SUSTIVA var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba ekstrakter** (et naturmiddel).
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

#### **Inntak av SUSTIVA sammen med mat og drikke**

Inntak av SUSTIVA på tom mage kan gi færre bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker SUSTIVA.

#### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med SUSTIVA og i 12 uker etter avsluttet behandling.**

Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med SUSTIVA.

**Hvis du kan bli gravid mens du får SUSTIVA**, må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med SUSTIVA.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke SUSTIVA hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt SUSTIVA eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker SUSTIVA.

Kvinner som er HIV-smittet, **anbefales å ikke amme**, da HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**



### Kjøring og bruk av maskiner

**SUSTIVA inneholder efavirenz og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.**

Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

**SUSTIVA inneholder laktose i hver daglige dose på 600 mg.**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker SUSTIVA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne, er 600 mg én gang daglig.
- SUSTIVA dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tas gjennom munnen. Det anbefales at SUSTIVA tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (f.eks. svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det anbefales at kapselen svelges hel med vann.
- SUSTIVA må tas hver dag.
- SUSTIVA skal aldri brukes alene til behandling av HIV. SUSTIVA skal alltid tas i kombinasjon med andre medisiner mot HIV.

#### Bruk av SUSTIVA hos barn og ungdom

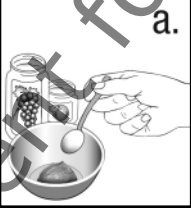
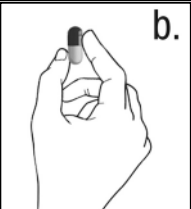
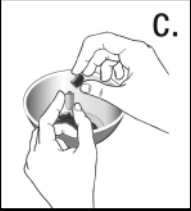


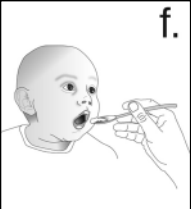
- SUSTIVA 100 mg harde kapsler kan tas av barn og unge som er 3 måneder eller eldre og veier minst 3,5 kg, og som som klarer å svelge kapslene. For barn som ikke klarer å svelge den harde kapselen kan man vurdere å åpne kapselen og blande innholdet med litt mat.
- Dosen for barn og voksne regnes ut etter kroppsvekt og tas én gang daglig som vist nedenfor:

Kroppsvekt kg	SUSTIVA Dose (mg)	Antall kapsler eller tableter, og styrke som skal administreres
3,5 til < 5	100	Én 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	Én 100 mg kapsel + én 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	Én 200 mg kapsel
15 til < 20	250	Én 200 mg kapsel + én 50 mg kapsel
20 til < 25	300	Tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	Tre 100 mg kapsler + én 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	To 200 mg kapsler
≥ 40	600	Én 600 mg kapsel ELLER tre 200 mg kapsler

For barn som ikke kan svelge kapslene kan legen anbefale å åpne den harde kapselen og blande innholdet med litt (1–2 teskjeer) mat (for eksempel yoghurt). Kapslene må åpnes forsiktig så ikke innholdet søles eller slippes ut i luften. Hold kapselen med hetten opp, og trekk hetten bort fra hoveddelen av kapselen. Bruk en liten beholder til å blande i. Gi blandingen til barnet så snart som mulig og ikke mer enn 30 minutter etter blanding. Pass på at barnet spiser alt av blandingen av mat og kapselinnhold. Tilsett ytterligere en liten mengde (ca. 2 teskjeer) av maten til den tomme

blandebeholderen, rør for å sikre at det ikke er rester av legemiddel igjen i beholderen, og få barnet til å spise hele mengden igjen. Barnet skal ikke få annen mat på 2 timer. Legen kan også anbefale denne måten å ta SUSTIVA på for voksne som ikke kan svelge.

### Instruksjoner for administrasjon av granulat:

1	Unngå å gi den daglige SUSTIVA-dosen innen 1 time etter amming eller et måltid.	
2	Vask og tørk hendene før og etter klargjøring av granulatet.	
3	Velg en matvare som er myk og som barnet liker. Eksempler på myk mat er eplemos, druemarmelade, yoghurt, eller morsmelkerstatning. I en smakspreferansestudie hos voksne var SUSTIVA blandet med druemarmelade best likt.	
4	Ha 1-2 teskjeer av maten i en liten beholder (figur a).	
5	<b>SUSTIVA-kapslene åpnes forsiktig over beholderen, som beskrevet i trinn 6-7, slik at innholdet ikke går til spille.</b>	
6	Hold kapselen over beholderen med hetten opp (se figur b).	
7	Dra hetten forsiktig av kapselens hoveddel (figur c).	
8	Strø kapselens innhold over maten (figur d).	
9	Dersom den daglige dosen består av mer enn én kapsel gjentas trinn 5-8 for hver kapsel. <b>Ikke</b> tilsett mer mat.	
10	Bland kapselens innhold og maten (figur e).	
<b>Trinn 11-14 skal utføres innen 30 minutter etter blanding:</b>		
11	Mat barnet med blandingen av maten og innholdet i kapselen, og sørg for at barnet spiser alt (figur f).	
12	Tilsett litt mer mat (ca. 2 teskjeer) i den tomme beholderen (figur a).	
13	Rør slik at det ikke blir igjen noe legemiddelrest i beholderen (figur e).	
14	Gi barnet alt som er i beholderen (figur f).	

**Dersom du tar for mye av SUSTIVA**

Ta kontakt med lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye SUSTIVA. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

**Dersom du har glemt å ta SUSTIVA**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta medisinen på.

**Dersom du avbryter behandlingen med SUSTIVA**

Når din forsyning av SUSTIVA begynner å nærme seg slutten, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta medisinen, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan SUSTIVA forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes SUSTIVA eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med SUSTIVA i kombinasjon med andre medisiner mot HIV, er hudutslett, og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med SUSTIVA. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med SUSTIVA.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1-3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar SUSTIVA ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker SUSTIVA.

**Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:****Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

**Vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsigheit, problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diarré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet
- følelse av engstelse, følelse av nedtrykthet

*Tester kan vise:*

- økte leverenzymmer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre- eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

*Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på sollys
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke SUSTIVA etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og kartongen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av SUSTIVA**

- Hver SUSTIVA harde kapsel inneholder 100 mg av virkestoffet efavirenz.

- Hjelpestoffene i pulveret inne i kapslene er: natriumlaurylsulfat, laktosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumstivelseglykolat.
- Kapselskallet inneholder: gelatin, natriumlaurylsulfat, titandioksid (E171) og silikondioksid.
- Teksten på kapslene er trykket med blekk som inneholder karmin (E120), indigotin (E132) og titandioksid (E171).

**Hvordan SUSTIVA ser ut og innholdet i pakningen**

SUSTIVA 100 mg harde kapsler leveres i bokser med 30 kapsler.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Storbritannia  
Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Tyskland

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu>

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### SUSTIVA 200 mg harde kapsler efavirenz

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva SUSTIVA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA
3. Hvordan du bruker SUSTIVA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva SUSTIVA er og hva det brukes mot

SUSTIVA, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV-1)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 måneder og eldre som veier minst 3,5 kg. Legen har forskrevet SUSTIVA til deg fordi du har en HIV-infeksjon. SUSTIVA tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### 2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA

Bruk ikke SUSTIVA

- **hvis du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- **hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.**
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere av de følgende legemidlene**(se også «Andre legemidler og SUSTIVA»):
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)
  - **bepridil** (brukes til å behandle hjertesykdom)

- **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)
- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til å behandle visse psykiatriske sykdommer)
- **elbasvir eller grazoprevir** (brukes til å behandle hepatitt C)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med SUSTIVA, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at SUSTIVA slutter å virke som det skal.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker SUSTIVA.

- **SUSTIVA skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med SUSTIVA startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindre viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker SUSTIVA.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker. Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*)
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar SUSTIVA. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt leveren din fungerer eller kan bytte medisinen din med en annen. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Bruk ikke SUSTIVA*)
  - **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**

- **Når du begynner å ta SUSTIVA, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta SUSTIVA og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av SUSTIVA.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

SUSTIVA er ikke anbefalt til barn under 3 måneder eller barn som veier mindre enn 3,5 kg da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og SUSTIVA**

**Du må ikke ta SUSTIVA sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke SUSTIVA", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

SUSTIVA kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba* ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av SUSTIVA eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet. **Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**



- **Andre legemidler som brukes ved HIV infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med SUSTIVA hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner,** inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og voriconazol kan øke mengden SUSTIVA i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itrakonazol. SUSTIVA kan redusere mengden itrakonazol i blodet.
  - posakonazol. SUSTIVA kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle parasittinfeksjoner:**
  - praziquantel: SUSTIVA kan redusere mengden av praziquantel i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, kan legen anbefale å øke dosen av praziquantel ved behov.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. SUSTIVA kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at SUSTIVA sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotika-avhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.
- **Metamizol**, et legemiddel som brukes til å behandle smerte og feber
- **Sertralin** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.

- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta SUSTIVA, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.
- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta SUSTIVA, vil legen følge lasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f. eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). SUSTIVA kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar SUSTIVA mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med SUSTIVA var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba ekstrakter** (et naturmiddel).
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

#### **Inntak av SUSTIVA sammen med mat og drikke**

Inntak av SUSTIVA på tom mage kan gi færre bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker SUSTIVA.

#### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med SUSTIVA og i 12 uker etter avsluttet behandling.**

Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med SUSTIVA.

**Hvis du kan bli gravid mens du får SUSTIVA**, må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med SUSTIVA.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke SUSTIVA hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt SUSTIVA eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker SUSTIVA.

Kvinner som er HIV-smittet, **anbefales å ikke** amme, da HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**SUSTIVA inneholder efavirenz og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.**

Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

**SUSTIVA inneholder laktose i hver daglige dose på 600 mg.**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **3. Hvordan du bruker SUSTIVA**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne er 600 mg én gang daglig.
- SUSTIVA dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tas gjennom munnen. Det anbefales at SUSTIVA tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (f.eks. svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det er anbefalt at kapselen svelges hel med vann.
- SUSTIVA må tas hver dag.
- SUSTIVA skal aldri brukes alene til behandling av HIV. SUSTIVA skal alltid tas i kombinasjon med andre medisiner mot HIV.

#### **Bruk av SUSTIVA hos barn og ungdom**


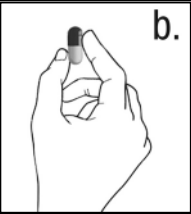
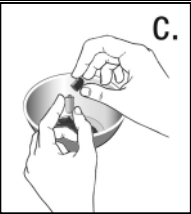


- SUSTIVA 200 mg harde kapsler kan tas av barn og unge som er 3 måneder eller eldre og veier minst 3,5 kg, og som som klarer å svelge kapslene. For barn som ikke klarer å svelge den harde kapselen kan man vurdere å åpne kapselen og blande innholdet med litt mat.
- Dosen for barn og voksne regnes ut etter kroppsvekt og tas én gang daglig som vist nedenfor:

<b>Kroppsvekt</b> <b>kg</b>	<b>SUSTIVA</b> <b>Dose (mg)</b>	Antall kapsler eller tableter, og styrke som skal administreres
3,5 til < 5	100	Én 100 mg kapsel
5 til < 7,5	150	Én 100 mg kapsel + én 50 mg kapsel
7,5 til < 15	200	Én 200 mg kapsel
15 til < 20	250	Én 200 mg kapsel + én 50 mg kapsel
20 til < 25	300	Tre 100 mg kapsler
25 til < 32,5	350	Tre 100 mg kapsler + én 50 mg kapsel
32,5 til < 40	400	To 200 mg kapsler
≥ 40	600	Én 600 mg kapsel ELLER tre 200 mg kapsler

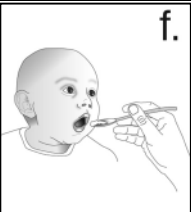
For barn som ikke kan svelge kapslene kan legen anbefale å åpne den harde kapselen og blande innholdet med litt (1–2 teskjeer) mat (for eksempel yoghurt). Kapslene må åpnes forsiktig så ikke

innholdet søles eller slippes ut i luften. Hold kapselen med hetten opp, og trekk hetten bort fra hoveddelen av kapselen. Bruk en liten beholder til å blande i. Gi blandingen til barnet så snart som mulig og ikke mer enn 30 minutter etter blanding. Pass på at barnet spiser alt av blandingen av mat og kapselinnhold. Tilsett ytterligere en liten mengde (ca. 2 teskjeer) av maten til den tomme blandebeholderen, rør for å sikre at det ikke er rester av legemiddel igjen i beholderen, og få barnet til å spise hele mengden igjen. Barnet skal ikke få annen mat på 2 timer. Legen kan også anbefale denne måten å ta SUSTIVA på for voksne som ikke kan svelge kapsler.

#### Instruksjoner for administrasjon av granulat:

1	Unngå å gi den daglige SUSTIVA-dosen innen 1 time etter amming eller et måltid.	
2	Vask og tørk hendene før og etter klargjøring av granulatet.	
3	Velg en matvare som er myk og som barnet liker. Eksempler på myk mat er eplemos, druemarmelade, yoghurt, eller morsmelkerstatning. I en smakspreferansestudie hos voksne var SUSTIVA blandet med druemarmelade best likt.	
4	Ha 1-2 teskjeer av maten i en liten beholder (figur a).	
5	<b>SUSTIVA-kapslene åpnes forsiktig over beholderen, som beskrevet i trinn 6-7, slik at innholdet ikke går til spille.</b>	
6	Hold kapselen over beholderen med hetten opp (se figur b).	
7	Dra hetten forsiktig av kapselens hoveddel (figur c).	
8	Strø kapselens innhold over maten (figur d).	
9	Dersom den daglige dosen består av mer enn én kapsel gjentas trinn 5-8 for hver kapsel. <b>Ikke</b> tilsett mer mat.	
10	Bland kapselens innhold og maten (figur e).	

**Trinn 11-14 skal utføres innen 30 minutter etter blanding:**

11	Mat barnet med blandingen av maten og innholdet i kapselen, og sørg for at barnet spiser alt (figur f).	
12	Tilsett litt mer mat (ca. 2 teskjeer) i den tomme beholderen (figur a).	
13	Rør slik at det ikke blir igjen noe legemiddelrest i beholderen (figur e).	
14	Gi barnet alt som er i beholderen (figur f).	
15	<b>Ikke gi barnet mer mat innen 2 timer.</b>	

#### **Dersom du tar for mye av SUSTIVA**

Ta kontakt med lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye SUSTIVA. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

#### **Dersom du har glemt å ta SUSTIVA**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta medisinen på.

#### **Dersom du avbryter behandlingen med SUSTIVA**

Når din forsyning av SUSTIVA begynner å nærme seg slutten, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta medisinen, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan SUSTIVA forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes SUSTIVA eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med SUSTIVA i kombinasjon med andre medisiner mot HIV, er hudutslett, og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med SUSTIVA. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med SUSTIVA.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1-3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar SUSTIVA ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker SUSTIVA.

**Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:**

**Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

#### **Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, døsigheit, problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diarré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet
- følelse av engstelse, følelse av nedtrykthet

*Tester kan vise:*

- økte leverenzymmer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)**

- nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker
- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtthet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre- eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

*Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på sollys
- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke SUSTIVA etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og kartongen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av SUSTIVA

- Hver SUSTIVA harde kapsel inneholder 200 mg av virkestoffet efavirenz.
- Hjelpstoffene i pulveret inne i kapslene er: natriumlaurylsulfat, laktosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumstivelseglykolat.
- Kapselskallet inneholder: gelatin, natriumlaurylsulfat, gult jernoksid (E172) og silikondioksid.
- Teksten på kapslene er trykket med blekk som inneholder karmin (E120), indigotin (E132) og titandioksid (E171).

### Hvordan SUSTIVA ser ut og innholdet i pakningen

SUSTIVA 200 mg harde kapsler leveres i bokser med 90 tabletter og pakninger med 42 x 1 kapsler i perforert aluminium/PVC endoseblistere. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu>

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### SUSTIVA 600 mg filmdrasjerte tabletter efavirenz

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva SUSTIVA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA
3. Hvordan du bruker SUSTIVA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva SUSTIVA er og hva det brukes mot

SUSTIVA, som inneholder virkestoffet efavirenz, tilhører en klasse legemidler mot retrovirus som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI). Det er et **legemiddel mot retrovirus som bekjemper humant immunsviktvirus (HIV-1)**-infeksjon ved å redusere virusmengden i blodet. Det brukes av voksne, ungdom og barn 3 måneder og eldre som veier minst 3,5 kg. Legen har forskrevet SUSTIVA til deg fordi du har en HIV-infeksjon. SUSTIVA tatt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler reduserer virusmengden i blodet. Dette vil styrke immunforsvaret og redusere risikoen for å utvikle sykdom knyttet til HIV-infeksjon.

#### 2. Hva du må vite før du bruker SUSTIVA

Bruk ikke SUSTIVA

- **hvis du er allergisk** overfor efavirenz eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt legen din eller apoteket for råd.
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- hvis du har en hjertesykdom, slik som endringer i rytmen eller frekvensen av hjerteslagene, langsomme hjerteslag eller alvorlig hjertesykdom.
- hvis noen i familien din (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av hjerteproblemer eller ble født med hjerteproblemer.
- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter i blodet slik som kalium eller magnesium.
- **hvis du bruker et eller flere** av de følgende legemidlene (se også «Andre legemidler og SUSTIVA»):
  - **astemizol eller terfenadin** (brukes til å behandle symptomer på allergi)
  - **bepriidil** (brukes til å behandle hjertesykdom)
  - **cisaprid** (brukes til å behandle halsbrann)



- **sekalealkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til å behandle migrene og clusterhodepine)
- **midazolam eller triazolam** (brukes for å hjelpe deg å sove)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til å behandle visse psykiatiske sykdommer)
- **elbasvir eller grazoprevir** (brukes til å behandle hepatitt C)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtepreparat som brukes ved depresjon og angst)
- **flekainid, metoprolol** (brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag)
- **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
- **legemidler mot sopp av triazoltypen**
- **visse legemidler mot malaria**
- **metadon** (brukes til å behandle opiatavhengighet)

**Hvis du tar noen av disse legemidlene, må du informere legen din med en gang.** Hvis disse legemidlene tas sammen med SUSTIVA, kan det føre til mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger eller til at SUSTIVA slutter å virke som det skal.

#### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker SUSTIVA.

- **SUSTIVA skal tas sammen med andre legemidler som virker mot HIV-viruset.** Hvis behandlingen med SUSTIVA startes fordi din nåværende behandling ikke har forhindre viruset i å formere seg, må du samtidig begynne med et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.
- Dette legemidlet er ikke en kur mot HIV-infeksjon, og du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er knyttet til HIV-sykdommen.
- Du må fortsette å gå til kontroll hos lege mens du bruker SUSTIVA.
- **Snakk med legen din:**
  - **hvis du har eller har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller hvis du er eller har vært stoff- eller alkoholmisbruker. Informer legen din med en gang hvis du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har unormale tanker (se avsnitt 4, *Multige bivirkninger*)
  - **hvis du har eller har hatt epileptiske kramper eller anfall** eller hvis du behandles med legemidler mot kramper, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Hvis du tar noen av disse legemidlene, kan legen finne det nødvendig å ta en blodprøve for å kontrollere mengden av krampestillende legemiddel i blodet og sørge for at det ikke forandrer seg når du tar SUSTIVA. Det kan hende legen vil gi deg et annet krampestillende legemiddel.
  - **hvis du har eller har hatt en leversykdom, inkludert aktiv kronisk hepatitt.** Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med flere antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for å få alvorlige og muligens livstruende leverproblemer. Det kan hende legen vil ta blodprøver for å sjekke hvor godt leveren din fungerer eller kan bytte medisinen din med en annen. **Hvis du har en alvorlig leversykdom, skal du ikke ta SUSTIVA** (se avsnitt 2, *Bruk ikke SUSTIVA*)
  - **hvis du har en hjertesykdom, slik som unormalt elektrisk signal, kalt forlengelse av QT-intervallet.**

- **Når du begynner å ta SUSTIVA, må du følge med på om du merker:**
  - **antydning til svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, vanskeligheter med konsentrasjonen eller unormale drømmer.** Disse bivirkningene kan begynne de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter 2 til 4 uker.
  - **antydning til utslett på huden.** Hvis du ser antydning til alvorlige utslett med blemmer og feber, må du slutte å ta SUSTIVA og snakke med legen med en gang. Hvis du har fått utslett mens du tok et annet legemiddel av samme type (NNRTI), kan det være større risiko for at du får utslett av SUSTIVA.
  - **alle tegn på betennelse (inflammasjon eller infeksjon).** Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du snakke med legen din med en gang. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
  - **problemer i benbygningen.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

### **Barn og ungdom**

SUSTIVA er ikke anbefalt til barn under 3 måneder eller barn som veier mindre enn 3,5 kg da det ikke har blitt tilstrekkelig undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og SUSTIVA**

**Du må ikke ta SUSTIVA sammen med enkelte andre legemidler.** Disse er listet opp i avsnittet "Bruk ikke SUSTIVA", i begynnelsen av avsnitt 2. Dette gjelder også noen vanlige legemidler og et naturlegemiddel (johannesurt) som kan føre til alvorlige bivirkninger.

**Rådfør deg med lege** eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

SUSTIVA kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler, inkludert naturmidler som *Ginkgo biloba* ekstrakter. Dette kan føre til at mengden av SUSTIVA eller andre legemidler i blodet kan endres. Dette kan igjen føre til at legemidlet ikke lenger virker som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller kan legen finne det nødvendig å justere dosen eller kontrollere mengden legemiddel i blodet. **Det er viktig at du informerer legen din eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidlene:**

- **Andre legemidler som brukes ved HIV infeksjon:**
  - proteasehemmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir som er forsterket med ritonavir, saquinavir eller fosamprenavir/saquinavir. Legen kan vurdere å gi deg et alternativt legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne.
  - maraviroc
  - kombinasjonstabletten som inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofovir skal ikke tas sammen med SUSTIVA hvis ikke legen din har anbefalt det, siden den inneholder efavirenz som er virkestoffet i SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C virus:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner,** inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium complex: klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen kan vurdere å endre dosen eller gi deg et alternativt antibiotikum. I tillegg kan legen forskrive en høyere dose med SUSTIVA.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antimykotiske midler):**
  - vorikonazol. SUSTIVA kan redusere mengden vorikonazol i blodet, og voriconazol kan øke mengden SUSTIVA i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, må dosen av vorikonazol økes og dosen av efavirenz må reduseres. Snakk med legen først.
  - itrakonazol. SUSTIVA kan redusere mengden itrakonazol i blodet.
  - posakonazol. SUSTIVA kan redusere mengden posakonazol i blodet.
- **Legemidler som brukes til å behandle parasittinfeksjoner:**
  - praziquantel: SUSTIVA kan redusere mengden av praziquantel i blodet. Hvis du tar disse to legemidlene samtidig, kan legen anbefale å øke dosen av praziquantel ved behov.
- **Legemidler som brukes til å behandle malaria**
  - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA kan redusere mengden av artemeter/lumefantrin i blodet.
  - atovakvon/proguanil. SUSTIVA kan redusere mengden atovakvon/proguanil i blodet
- **Legemidler som brukes til å behandle epileptiske kramper/anfall (antikonvulsive midler):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. SUSTIVA kan redusere eller øke mengden av krampestillende midler i blodet. Karbamazepin kan føre til at SUSTIVA sannsynligvis ikke virker. Legen kan vurdere å gi deg et annet krampestillende middel.
- **Legemidler som brukes til å redusere fettmengden i blodet (også kalt statiner):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og overveie å endre statindosen om nødvendig.
- **Metadon** (et legemiddel som brukes til å behandle narkotika-avhengighet): legen kan finne det nødvendig å anbefale en annen behandling.
- **Metamizol**, et legemiddel som brukes til å behandle smerte og feber
- **Sertralin** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon): legen kan finne det nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion** (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller til røykeavvenning): legen kan finne det nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalt kalsiumkanalblokkere som er legemidler som vanligvis brukes ved høyt blodtrykk eller hjerteproblemer):** når du begynner å ta SUSTIVA, kan legen finne det nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren din.

- **Immunsuppressive midler som ciklosporin, sirolimus eller takrolimus** (legemidler som brukes til å hindre at transplanterte organer utstøtes av kroppen): når du begynner med eller slutter å ta SUSTIVA, vil legen følge plasmanivåene av det immunsuppressive midlet nøye, og det kan bli nødvendig å justere dosen av det immunsuppressive midlet.
- **Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, prevensjonsmiddel som injiseres med sprøyte (f. eks. Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (f.eks. Nexplanon):** Du må i tillegg bruke en pålitelig form for barriereprevensjon (se Graviditet, amming og fertilitet). SUSTIVA kan redusere sannsynligheten for at hormonelle prevensjonsmidler virker som de skal. Det har forekommet graviditeter hos kvinner som tar SUSTIVA mens de bruker et prevensjonsimplantat, men det er ikke fastlagt at behandlingen med SUSTIVA var årsaken til at prevensjonsmidlet ikke virket.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler som brukes til å redusere koaguleringen av blodet): legen kan finne det nødvendig å justere warfarin- eller acenokumaroldosen din.
- **Ginkgo biloba ekstrakter** (et naturmiddel).
- **Legemidler som påvirker hjerterytmen:**
  - **Legemidler som brukes til å behandle problemer med hjerterytmen**, slik som flekainid eller metoprolol.
  - **Legemidler som brukes til å behandle depresjon**, slik som imipramin, amitriptylin eller klomipramin.
  - **Antibiotika**, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol.

#### **Inntak av SUSTIVA sammen med mat og drikke**

Inntak av SUSTIVA på tom mage kan gi færre bivirkninger. Grapefruktjuice skal unngås når du bruker SUSTIVA.

#### **Graviditet og amming**

**Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med SUSTIVA og i 12 uker etter avsluttet behandling.**

Legen kan kreve at du tar en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen med SUSTIVA.

**Hvis du kan bli gravid mens du får SUSTIVA**, må du bruke sikker barriereprevensjon (f.eks. kondom) sammen med andre prevensjonsmidler som p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (f.eks. implantater, injeksjon). Blodet ditt kan inneholde efavirenz en stund etter at behandlingen er avsluttet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker etter at du har sluttet med SUSTIVA.

**Fortell legen umiddelbart om du er gravid eller planlegger å bli gravid.** Hvis du er gravid, bør du bare bruke SUSTIVA hvis du og legen avgjør at det er absolutt nødvendig. Be om råd hos legen eller på apoteket før du tar noen legemidler.

Alvorlige fødselsskader er sett hos ufødte dyr og hos barn av kvinner som ble behandlet med efavirenz eller et kombinasjonslegemiddel inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens de var gravide. Hvis du har tatt SUSTIVA eller en kombinasjonstablett inneholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovir mens du var gravid, kan legen be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge utviklingen av barnet ditt.

**Du skal ikke amme** hvis du bruker SUSTIVA.

Kvinner som er HIV-smittet, **anbefales å ikke** amme, da HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**SUSTIVA inneholder efavirenz og kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet.** Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

**SUSTIVA inneholder laktose i hver daglige dose på 600 mg.**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **3. Hvordan du bruker SUSTIVA**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Det anbefales at tablettene svelges hel sammen med vann. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Legen vil gi deg veiledning om korrekt dosering.

- Dosen for voksne er 600 mg én gang daglig.
- SUSTIVA dosen kan måtte økes eller reduseres når den tas samtidig med noen andre legemidler (se Andre legemidler og SUSTIVA).
- SUSTIVA skal tas gjennom munnen. Det anbefales at SUSTIVA tas på tom mage, helst ved sengetid. Det kan hjelpe til å gjøre noen av bivirkningene (f.eks. svimmelhet, søvnighet) mindre plagsomme. Tom mage defineres vanligvis som 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Det anbefales at tablettene svelges hel med vann.
- SUSTIVA må tas hver dag.
- SUSTIVA skal aldri brukes alene til behandling av HIV. SUSTIVA skal alltid tas i kombinasjon med andre medisiner mot HIV.

### **Bruk av SUSTIVA hos barn og ungdom**

- SUSTIVA filmdrasjerte tabletter er ikke anbefalt til barn som veier mindre enn 40 kg.
- Dosen for barn som veier 40 kg eller mer er 600 mg en gang daglig.

### **Dersom du tar for mye av SUSTIVA**

Rådfør deg med lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye SUSTIVA. Ta med deg boksen med legemiddel slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta SUSTIVA**

Prøv å ikke glemme en dose. Hvis du glemmer en dose, ta neste dose så fort som mulig, men du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Spør legen din eller apoteket hvis du trenger hjelp til å planlegge de beste tidspunktene å ta medisinen på.

### **Dersom du avbryter behandlingen med SUSTIVA**

Når din forsyning av SUSTIVA begynner å nærme seg slutten, må du få mer fra legen eller på apoteket. Dette er veldig viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis du slutter å ta medisinen, selv i et kort tidsrom. Da kan viruset bli vanskeligere å behandle etterpå.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan SUSTIVA forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når man behandler en HIV-infeksjon, er det ikke alltid mulig å si om noen av bivirkningene skyldes SUSTIVA eller andre legemidler som du tar samtidig, eller selve HIV-sykdommen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

De mest merkbare bivirkningene rapportert med SUSTIVA i kombinasjon med andre medisiner mot HIV, er hudutslett, og symptomer fra nervesystemet.

Du bør kontakte legen hvis du får utslett, siden noen utslett kan være alvorlige, men i de fleste tilfellene forsvinner utslettet uten noen endringer i behandlingen med SUSTIVA. Utslett er mer vanlig hos barn enn hos voksne som behandles med SUSTIVA.

Symptomene fra nervesystemet oppstår som regel i begynnelsen av behandlingen, men avtar vanligvis i løpet av de første få ukene. I en studie forekom symptomer fra nervesystemet ofte i løpet av de første 1-3 timene etter dosering. Hvis du er plaget, kan legen foreslå at du tar SUSTIVA ved sengetid og på tom mage. Noen pasienter har mer alvorlige symptomer som kan påvirke humøret eller evnen til å tenke klart. Noen pasienter har faktisk begått selvmord. Disse problemene synes å forekomme oftere hos dem som tidligere har vært mentalt syke. Meld alltid fra til legen hvis du har disse symptomene eller andre bivirkninger mens du bruker SUSTIVA.

### **Meld fra til legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger:**

#### **Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 brukere)**

- utslett

#### **Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere)**

- unormale drømmer, svekket konsentrasjonsevne, svimmelhet, hodepine, søvnløshet, dørsighet,
- problem med koordinasjonen eller balansen
- vondt i magen, diarré, kvalme, oppkast
- kløe
- tretthet
- følelse av engstelse, følelse av nedtrykthet

#### *Tester kan vise:*

- økte leverenzymmer i blodet
- økte triglyserider (fettsyrer) i blodet

#### **Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere)**

-nervøsitet, glemsomhet, forvirring, epileptiske anfall (kramper), unormale tanker

- tåkesyn
- følelse av å snurre rundt
- vondt i magen på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen
- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan føre til alvorlige hudreaksjoner (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom)
- gulfarging av hud eller øyne, kløe eller vondt i magen på grunn av betennelse i leveren
- forstørrelse av brystene hos menn
- aggressiv oppførsel, humørforstyrrelser, hallusinasjoner (ser og hører ting som i virkeligheten ikke er der), mani (sinnstilstand karakterisert av perioder av overaktivitet, opprømtet eller irritabilitet), forfølgelsestanker, selvmordstanker, katatoni (tilstand hvor pasienten blir ubevegelig og stum i en periode)
- plystre-eller ringelyd eller annen vedvarende lyd i ørene
- skjelving
- rødme

#### *Tester kan vise:*

- økt kolesterol i blodet

#### **Sjeldne (forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere)**

- kløende utslett forårsaket av en reaksjon på sollys

- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til død eller levertransplantasjon, har skjedd ved bruk av efavirenz. De fleste tilfelle skjedde hos pasienter som allerede hadde leversykdom, men det har vært noen få rapporter om pasienter uten noen tidligere leversykdommer.
- uforklarlig følelse av engstelse som ikke er knyttet til hallusinasjoner, men som kan gjøre det vanskelig å tenke klart eller fornuftig
- selvmord

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer SUSTIVA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke SUSTIVA etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og kartongen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av SUSTIVA**

- Hver SUSTIVA filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg av virkestoffet efavirenz.
- Hjelpstoffene i tablett-kjernen er: krysskarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
- Filmdrasjeringen inneholder: hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, gult jernoksid (E172) og karnaubavoks.
- Teksten på tablettene er trykket med blekk som inneholder hypromellose (E464), propylenglykol, karmin (E120), indigotin (E132) og titandioksid (E171).

### **Hvordan SUSTIVA ser ut og innholdet i pakningen**

SUSTIVA 600 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser med 30 tabletter.

SUSTIVA 600 mg filmdrasjerte tabletter leveres også i pakninger med 30 x 1 eller multipakninger med 90 (3 bokser av 30 x 1) tabletter i perforert aluminium/PVC endoseblistere. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg