BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg natriummetabisulfit og 105,5 mg laktosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserød, kapselformet, bikonveks, filmovertrukket tablet med afskåret kant, ca. 21 mm × 11 mm og præget med 'M' på den ene side og 'TME' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er en fastdosis-kombination af efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Kombinationen er indiceret til behandling af human immundefektvirus-1 (hiv-1) infektion hos voksne i alderen 18 år og derover med virologisk suppression til hiv-1-rna-koncentrationer af < 50 kopier/ml, som er i antiretroviral kombinationsbehandling og har været det i mere end 3 måneder. Patienter må ikke tidligere have oplevet virologisk svigt under antiretroviral behandling, og de må ikke før deres første antiretrovirale behandling have haft virustammer med mutationer, der kan give signifikant resistens over for en eller flere af de tre komponenter, som Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan indeholder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Påvisning af den gavnlige virkning af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er primært baseret på 48-ugers-data fra et klinisk studie, hvor patienter med stabil virologisk suppression i antiretroviral kombinationsbehandling skiftede til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se pkt. 5.1). Der findes for tiden ingen data fra kliniske studier med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil til behandlingsnaive patienter eller patienter, som tidligere har fået massiv behandling.

Der er ingen tilgængelig data til at understøtte kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og andre antiretrovirale lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektion.

Dosering

Voksne
Den anbefalede dosis af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er én tablet, taget oralt, én gang dagligt.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, skal patienten ikke tage en ny dosis.

Det anbefales, at Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tages på tom mave, da mad kan øge efavirenz-eksponeringen og kan føre til øget bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosering ved sengetid anbefales for at forbedre tolerabiliteten af efavirenz med hensyn til neurologiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Det forventes, at tenofovir-eksponeringen (AUC) vil være ca. 30% lavere efter administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan på tom mave sammenlignet med tenofovirdisoproxil, når denne tages som individuel komponent sammen med mad (se pkt. 5.2). Data vedrørende den kliniske fortolkning af den reducerede farmakokinetiske eksponering er ikke tilgængelige. Den kliniske betydning af denne reduktion må forventes at være begrænset hos virologisk supprimerede patienter (se pkt. 5.1).

Hvis seponering af behandling med en af komponenterne i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er indiceret, eller hvis dosismodificering er påkrævet, er separate efavirenz-, emtricitabin- og tenofovirdisoproxil-præparater tilgængelige. Se produktresuméet for disse lægemidler.

Hvis behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan seponeres, skal den lange halveringstid for efavirenz (se pkt. 5.2) samt tenofovirs og emtricitabins lange intracellulære halveringstid tages i betragtning. På grund af den individuelle variabilitet i disse parametre samt risikoen for resistensudvikling skal anbefalingerne for hiv-behandling konsulteres, idet årsagen til seponering også tages med i overvejelserne.

Dosisjustering
Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gives samtidigt med rifampicin til patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan det overvejes at give yderligere 200 mg efavirenz/dag (800 mg i alt) (se pkt. 4.5).

<u>Særlige populationer</u>

Ældre
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skal administreres med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan må ikke gives til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er det nødvendigt at justere doseringsintervallet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion
Farmakokinetikken for efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med let leversygdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klasse A) kan behandles med den dosis, der normalt anbefales for Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

Mylan (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Patienterne skal monitoreres omhyggeligt for bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet, der er relateret til efavirenz (se pkt. 4.3 og 4.4).
Hvis behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan seponeres hos patienter, der har både hiv og HBV, skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på forværring af hepatitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population
Sikkerhed og virkning af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tabletter skal synkes hele sammen med vand, én gang dagligt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Svært nedsat leverfunktion (CPT, klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administration med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, primozid, bepridil eller ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin). Konkurrence om cytochrom P450 (CYP) 3A4 fra efavirenz kan resultere i hæmning af metaboliseringen. Dette kan medføre risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. hjertearytmier, forlænget sedation eller respirationsdepression) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med elbasvir/grazoprevir på grund af de forventede signifikante fald i plasmakoncentrationer af elbasvir og grazoprevir. Denne virkning skyldes efavirenz' induktion af CYP3A4 eller P-gp og kan medføre, at den terapeutiske virkning af elbasvir/grazoprevir forsvinder (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med voriconazol. Efavirenz reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant, mens voriconazol også reducerer plasmakoncentrationen af efavirenz signifikant. Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er et fastdosis kombinationsprodukt, kan efavirenzdosis ikke ændres (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) på grund af risiko for reduktion i plasmakoncentrationerne samt reduceret klinisk virkning af efavirenz (se pkt. 4.5).

Administration til patienter med:
- En familieanamnese med pludseligt dødsfald eller med kongenit forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammer eller med andre kliniske tilstande, som vides at forlænge QTc-intervallet.
- En anamnese med symptomatiske hjertearytmier eller med klinisk relevant bradykardi eller med kongestiv hjerteinsufficiens ledsaget af nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion.
- Svær forstyrrelse i elektrolytbalancen, f.eks. hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

Samtidig administration med lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmika).
Disse lægemidler omfatter:
- antiarytmika af klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika, herunder stoffer fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol- og triazol-antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)

- cisaprid
- flecainid
- visse antimalariamidler
- methadon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration med andre lægemidler

Som en fast kombination må efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ikke gives samtidigt med andre lægemidler, der indeholder de samme aktive komponenter, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke administreres samtidigt med lægemidler, der indeholder efavirenz, medmindre det er nødvendigt på grund af dosisjustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grund af ligheder med emtricibatin må efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ikke gives samtidigt med andre cytidinanaloger som lamivudin (se pkt. 4.5). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke administreres samtidigt med adefovirdipivoxil eller med lægemidler, som indeholder tenofoviralafenamid.

Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes, da plasmakoncentrationen af velpatasvir og voxilaprevir forventes at blive reduceret efter samtidig administration af efavirenz, som kan resultere i manglende terapeutisk virkning af sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

Der foreligger ingen data om sikkerheden og virkningen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

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

Ved skift fra en antiretroviral behandling, der er baseret på proteasehæmmere

De eksisterende data antyder, at det kan medføre en reduktion i behandlingsresponsen, når patienter skifter fra en antiretroviral behandling, der er baseret på proteasehæmmere, til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se pkt. 5.1). Disse patienter skal monitoreres omhyggeligt for bivirkninger og stigning i viræmi, da sikkerhedsprofilen for efavirenz er forskellig fra proteasehæmmeres sikkerhedsprofil.

Opportunistiske infektioner

Patienter, der får efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre hiv-relaterede komplikationer og skal derfor fortsætte under tæt klinisk observation af læger, der har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Virkning af mad

Administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil sammen med mad kan øge efavirenz-eksponeringen (se pkt. 5.2) og kan føre til øget bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.8). Det anbefales, at efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil tages på tom mave, helst ved sengetid.

Leversygdom

Farmakokinetik, sikkerhed og virkning af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke klarlagt hos patienter med signifikante, underliggende leversygdomme (se pkt. 5.2). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat

leverfunktion (se pkt. 4.3) og frarådes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Da efavirenz hovedsageligt metaboliseres ved hjælp af CYP-systemet, skal der udvises forsigtighed ved administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil til patienter med let nedsat leverfunktion. Disse patienter skal monitoreres omhyggeligt med henblik på efavirenz-bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet. Der skal regelmæssigt udføres laboratorietests til evaluering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en øget forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART), og disse patienter skal monitoreres i henhold til standardprocedurer. Ved tegn på forværring af leversygdom eller vedvarende forhøjelse af serumtransaminaser til mere end 5 gange den øvre normalgrænse skal fordelen ved fortsat behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil vurderes i forhold til de potentielle risici ved signifikant levertoksicitet. Hos sådanne patienter skal det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen (se pkt. 4.8).

Hos patienter, der er behandlet med andre lægemidler, der sættes i forbindelse med levertoksicitet, anbefales monitorering af leverenzymer.

Leverproblemer
Efter markedsføring er der også indberettet om leversvigt hos patienter uden præeksisterende leversygdom eller andre identificerede risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering af leverenzymer skal overvejes hos alle patienter, uanset om der er leverdysfunktion eller andre risikofaktorer i anamnesen.

Patienter med hiv, som samtidigt er inficerede med hepatitis B- (HBV) eller C- (HCV) virus
Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med CART, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Læger skal holde sig til de aktuelle hiv-behandlingsretningslinjer for optimal håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med HBV.

I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der også til de relevante produktresuméer for disse lægemidler.

Sikkerhed og virkning af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt til behandling af kronisk HBV-infektion. Emtricitabin og tenofovir, individuelt og i kombinationsbehandling, har udvist aktivitet mod HBV i farmakodynamiske studier (se pkt. 5.1). Begrænset klinisk erfaring tyder på, at emtricitabin og tenofovirdisoproxil har anti-HBV-aktivitet, når de anvendes i antiretroviral kombinationsbehandling til at kontrollere hiv-infektion. Seponering af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter, der har både hiv og HBV, kan være forbundet med svær, akut forværring af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidigt er inficerede med HBV, og som seponerer behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, skal overvåges nøje med både klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i mindst 4 måneder efter, at behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ophørt. Genoptagelse af antihepatitis B-behandling kan være nødvendig. Behandlingen må ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da forværringen af hepatitis efter behandlingsophør kan føre til hepatisk dekompensation.

<u>QTc-forlængelse</u>

Der er set QTc-forlængelse i forbindelse med brug af efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1). For patienter, som har øget risiko for Torsade de Pointes, eller som får lægemidler, der er forbundet med kendt risiko for Torsade de Pointes, bør alternativer til Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan overvejes.

<u>Psykiatriske symptomer</u>

Psykiatriske bivirkninger er indberettet hos patienter behandlet med efavirenz. Patienter med psykiatriske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for alvorlige psykiatriske bivirkninger.

Specielt har svær depression været mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende adfærd og katatoni. Patienterne skal rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer som svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relateret til brugen af efavirenz, og hvis dette er tilfældet, for at beslutte hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

Symptomer, der inkluderer, men ikke er begrænset til, svimmelhed, søvnløshed, døsighed, nedsat koncentrationsevne og abnorme drømme er hyppigt indberettede bivirkninger hos patienter i kliniske studier i behandling med efavirenz 600 mg dagligt. Svimmelhed er også set i kliniske studier med emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Hovedpine er indberettet i kliniske studier med emtricitabin (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet associeret med efavirenz starter sædvanligvis inden for de første 1-2 dage af behandlingen og svinder sædvanligvis efter de første 2-4 uger. Patienterne skal informeres om, at disse almindelige bivirkninger sandsynligvis bedres ved fortsat behandling, og at de ikke betyder, at der efterfølgende vil opstå nogle af de mindre hyppige psykiatriske symptomer.

Kramper

Der er set krampeanfald hos patienter i behandling med efavirenz, sædvanligvis i forbindelse med kramper i anamnesen. Patienter, som får krampestillende medicin, der primært metaboliseres i leveren, som f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, kan have brug for periodisk monitorering af plasmakoncentrationerne. I et lægemiddelinteraktionsstudie sås lavere plasmakoncentrationer af carbamazepin, når carbamazepin blev administreret sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen.

Nedsat nyrefunktion

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke gives til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er det nødvendigt med justering af emtricitabin- og tenofovirdisoproxildosis, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2). Brug af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal undgås sammen med samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Hvis samtidig brug af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og nefrotoksiske lægemidler (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir, interleukin-2) er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt (se pkt. 4.5).

Hos patienter i behandling med tenofovirdisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved klinisk anvendelse af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at man beregner kreatininclearance hos alle patienter forud for initiering af behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Desuden skal nyrefunktionen (kreatininclearance og serumfosfat) monitoreres efter 2-4 ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med nedsat nyrefunktion i anamnesen eller patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

Hvis serumfosfat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, skal nyrefunktionen revurderes inden for

en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentrationen i blodet samt glucosekoncentrationen i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Da efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er et kombinationsprodukt, og dosisintervallet for de enkelte komponenter ikke kan justeres, skal behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil seponeres hos patienter med bekræftet kreatininclearance < 50 ml/min eller fald i serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det skal også overvejes at afbryde behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager. Hvis seponering af behandling med en af komponenterne i efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er indiceret, eller hvis dosismodificering er påkrævet, er separate efavirenz-, emtricitabin- og tenofovirdisoproxil-præparater tilgængelige.

Virkning på knogler

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltætheden (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed på op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter. Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitsstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil som en del af et regimen indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofovirdisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er mistanke om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal der foretages relevant konsultation.

Hudreaktioner

Der er indberettet let til moderat udslæt som følge af de individuelle komponenter med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Udslæt associeret med efavirenz forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden. Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos mindre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz (se pkt. 4.8). Forekomsten af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Der er begrænset erfaring med efavirenz hos patienter, som er ophørt med andre antiretrovirale lægemidler fra gruppen af non-nukleoside revers transkiptasehæmmere (NNRTI'er). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke anvendes til patienter, som har haft en livstruende hudreaktion (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) under NNRTI-behandling.

Vægt og metaboliske parametre

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

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimener indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion skal overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved initiering af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer skal vurderes, og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

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

Patienter med hiv-1 med stammer, som har mutationer

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal undgås til patienter inficeret med hiv-1, som har K65R-, M184V/I- eller K103N-mutationer (se pkt. 4.1 og 5.1).

Ældre

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat lever- eller nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 7,5 mg natriummetabisulfit pr. dosis, som i sjældne tilfælde kan forårsage alvorlige overfølsomhedsreaktioner og bronkospasmer.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 105,5 mg laktose. Patienter med sjældne, arvelige problemer, som galaktose-intolerans, total laktase-mangel eller malabsorption af glucose-galaktose, må ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan indeholder efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil, kan der opstå interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt i forbindelse med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Interaktionsstudier med disse lægemidler er kun udført hos voksne.

Som en fast kombination må efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ikke gives samtidigt med andre lægemidler, der indeholder komponenterne emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke administreres samtidigt med lægemidler, der indeholder efavirenz, medmindre det er nødvendigt på grund af dosisjustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grund af ligheder med emtricibatin må efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ikke gives samtidigt med andre cytidinanaloger som lamivudin. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke administreres samtidigt med adefovirdipivoxil eller med lægemidler, som indeholder tenofoviralafenamid.

Efavirenz inducerer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Stoffer, som er substrater for disse enzymer, kan have reducerede plasmakoncentrationer, når de administreres sammen med efavirenz. Efavirenz kan være en CYP2C19- og CYP2C9-induktor, men hæmning er imidlertid også blevet observeret *in vitro*, og nettovirkningen ved administration sammen med substrater for disse enzymer er ikke klar (se pkt. 5.2).

Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og metamizol, som er et induktionsmiddel for metaboliserende enzymer, herunder CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsage et fald i plasmakoncentrationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil med risiko for fald i klinisk virkning. Derfor tilrådes det at udvise forsigtighed, når metamizol og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil administreres samtidigt; det kliniske respons og/eller lægemiddelniveauet bør om nødvendigt monitoreres.

Eksponeringen af efavirenz kan øges, når det administreres sammen med lægemidler (f.eks. ritonavir) eller mad (f.eks. grapefrugtjuice), som hæmmer aktiviteten af CYP3A4 eller CYP2B6. Stoffer eller naturlægemidler (for eksempel Ginkgo biloba-ekstrakt og perikon), som inducerer disse enzymer, kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af efavirenz. Samtidig brug af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af Ginkgo biloba-ekstrakt frarådes (se pkt. 4.4).

In vitro-studier og kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier har vist et lavt potentiale for CYP-medierede interaktioner, hvor emtricitabin og tenofovirdisoproxil er involveret sammen med andre lægemidler.

<u>Interaktion med cannabinoid-test</u>

Efavirenz binder ikke til cannabinoidreceptorer. Der er rapporteret falsk positive resultater for cannabinoid i urinprøver hos ikke-inficerede og hiv-inficerede personer, som fik efavirenz, med nogle screeningstests. Bekræftende testning med en mere specifik metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri anbefales i sådanne tilfælde.

<u>Kontraindikationer for samtidig brug</u>

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin), da hæmning af disses metabolismer kan føre til alvorlige livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af det virologiske respons på elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.3 og tabel 1).

Voriconazol: Samtidig administration af efavirenz og voriconazol standarddoser er kontraindiceret. Da efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er et fastdosis-kombinationsprodukt, kan efavirenz-dosis ikke ændres. Voriconazol og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må derfor ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.3 og tabel 1).

Perikon (Hypericum perforatum): Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Plasmakoncentrationer af efavirenz kan reduceres ved samtidig brug af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis en patient allerede tager perikon, skal dette middel seponeres, og de virale koncentrationer og om muligt efavirenzkoncentrationerne skal kontrolleres. Efavirenzkoncentrationen kan stige, når perikon seponeres. Den inducerende virkning af perikon kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering (se pkt. 4.3).

QT-forlængende lægemidler: Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet og kan føre til Torsade de Pointes, f.eks. antiarytmika af klasse IA og III, neuroleptika og antidepressiva, visse antibiotika, herunder nogle stoffer af følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol- og triazol-antimykotika, visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, visse antimalariamidler og methadon (sepkt. 4.3).

<u>Samtidig brug frarådes</u>

Atazanavir/ritonavir: Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til en doseringsanbefaling for atazanavir/ritonavir i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil frarådes derfor (se tabel 1).

Didanosin: Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og didanosin frarådes (se tabel 1).

Sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4 og tabel 1).

Praziquantel: Samtidig brug af efavirenz med praziquantel frarådes på grund af et signifikant fald i koncentrationer af praziquantel i plasma, med risiko for behandlingssvigt på grund af øget levermetabolisme for efavirenz. Hvis kombinationen er nødvendig, skal en øget dosis af praziquantel overvejes.

Renalt eliminerede lægemidler: Da emtricitabin og tenofovir primært elimineres via nyrerne, kan samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær udskillelse (f.eks. cidofovir) øge serumkoncentrationen af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal undgås sammen med samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Eksempler omfatter, men er ikke begrænset til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Andre interaktioner

Interaktioner mellem efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, en gang dagligt som „q.d.“ og en gang hver 8. time som „q8t“). 90% konfidensinterval er vist i parenteser, hvis det er muligt.

Tabel 1: Interaktion mellem efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil eller dets individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
ANTI-INFEKTIVER		
Hiv-antiviraler		
Proteasehæmmere		
Atazanavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Samtidig administration af atazanavir/ritonavir med tenofovir resulterede i øget eksponering over for tenofovir. Højere koncentrationer af tenofovir kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, herunder nyresygdomme.	Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil frarådes.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., alt administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% til ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., alt administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10% til ↑ 26%) C_{max}: ↔*/ ** (↓ 5% til ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/ ** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. om aftenen uden efavirenz. Denne reduktion i atazanavir C_{min} kan forringe virkningen af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning. Samtidig administration af efavirenz sammen med atazanavir/ritonavir frarådes.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * Lavere end anbefalede doser. Tilsvarende fund forventes med anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4-hæmning)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt kan resultere i suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal benyttes i kombination med darunavir/ritonavir, skal regimenet darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Darunavir/ritonavir skal anvendes med forsigtighed i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Se ritonavir-rækken nedenfor. Monitorering af nyrefunktion kan indiceres, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom eller hos patienter, der tager nefrotoksiske lægemidler.
Darunavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) * Lavere end anbefalede dosis	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt. Baseret på forskellige elimineringsveje forventes ingen interaktion.	
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og fosamprenavir/ritonavir kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Se ritonavir-rækken nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Indinavir/efavirenz (800 mg q8t/ 200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Der sås en lignende reduktion i eksponeringen af indinavir, når indinavir 1.000 mg q8t blev givet sammen med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion). Til samtidig administration af efavirenz sammen med en lav dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer. Se afsnittet om ritonavir nedenfor.	Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til en doseringsanbefaling for indinavir ved dosering sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Selvom den kliniske signifikans af reducerede koncentrationer af indinavir ikke er fastslået, skal omfanget af den farmakokinetiske interaktion tages i betragtning ved valg af et regimen, der både indeholder efavirenz, en komponent af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og indinavir.
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8t/ 200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/tenofovirdisoproxil (800 mg q8t/ 245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Lopinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66) Højere koncentrationer af tenofovir kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, herunder nyresygdomme.	Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til en doseringsanbefaling for lopinavir/ritonavir ved dosering sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil frarådes.
Bløde kapsler med lopinavir/ritonavir eller oral opløsning/efavirenz	Betydeligt fald i eksponering af lopinavir, der nødvendiggør dosisjustering af lopinavir/ritonavir. Ved anvendelse i kombination med efavirenz og to NRTI'er gav 533/133 mg lopinavir/ritonavir (bløde kapsler) to gange dagligt tilsvarende plasmakoncentrationer af lopinavir som i forhold til lopinavir/ritonavir (bløde kapsler) 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz (historiske data).	
Lopinavir-/ritonavir-tabletter/efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinavir-koncentrationer: ↓ 30-40% Lopinavir-koncentrationer: i lighed med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz. Dosisjustering af lopinavir/ritonavir er nødvendig ved administration sammen med efavirenz. Til samtidig administration af efavirenz sammen med en lav dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer. Se afsnittet om ritonavir nedenfor.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonavir: Morgen-AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) Aften-AUC: ↔ Morgen-C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) Aften-C_{max}: ↔ Morgen-C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) Aften-C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme) Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, var kombinationen ikke veltolereret (bl.a. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesier og forhøjede leverenzymer). Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende tolerabiliteten af efavirenz sammen med ritonavir i lav dosis (100 mg én eller to gange dagligt).	Samtidig administration af ritonavir ved doser på 600 mg og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil frarådes. Ved anvendelse af efavirenz/emtricitabin/enofovirdisoproxil sammen med en lav dosis ritonavir skal risikoen for en øgning i forekomst af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes pga mulig farmakodynamisk interaktion.
Ritonavir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Ritonavir/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt. Til samtidig administration af efavirenz sammen med en lav dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer. Se afsnittet om ritonavir ovenfor.	Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til en doseringsanbefaling for saquinavir/ritonavir ved dosering sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Samtidig administration af saquinavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil frarådes. Brug af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i kombination med saquinavir som eneste proteasehæmmer frarådes.
Saquinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil	Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret sammen med ritonavir-boostet saquinavir.	
Saquinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
CCR5-antagonist		
Maraviroc/efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12t}: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Koncentrationen af efavirenz er ikke målt, ingen virkning forventes.	Se produktresuméet for lægemidlet indeholdende maraviroc.
Maraviroc/tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12t}: ↔ C_{max}: ↔ Koncentrationen af tenofovir er ikke målt, ingen virkning forventes.	
Maraviroc/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Integrasehæmmer		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdosis/–)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12t}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og fraltegravir kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Raltegravir/tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./−)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C_{12t}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (Interaktionsmekanisme kendes ikke) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C_{12t}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Raltegravir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
NRTI'er og NNRTI'er		
NRTI'er/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med efavirenz og NRTI'er ud over lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproxil. Der er ikke fundet kliniske signifikante interaktioner, og de forventes ikke, da NRTI'er metaboliseres ad en anden vej end efavirenz, og det vil være usandsynligt, at disse vil konkurrere om de samme metaboliseringsenzymer og eliminationsveje.	På grund af ligheden mellem lamivudin og emtricitabin, en komponent af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, må efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ikke administreres sammen med lamivudin (se pkt. 4.4).
NNRTI'er/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt.	Da anvendelse af to NNRTI'er ikke viste sig at være gunstig med hensyn til virkning og sikkerhed, frarådes samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og en anden NNRTI.
Didanosin/tenofovirdisoproxil	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og didanosin frarådes. Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Didanosine/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt.	
Didanosine/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Hepatitis C-antiviraler		
Elbasvir/grazoprevir + efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4 eller P-gp-induktion – virkning på elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (CYP3A4 eller P-gp-induktion – virkning på grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af det virologiske respons på elbasvir/grazoprevir. Dette skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir/grazoprevir på grund af CYP3A4- eller P-gp-induktion. Se produktresuméet for elbasvir/grazoprevir for yderligere oplysninger.
Glecaprevir/pibrentasvir/efavirenz	*Forventet:* Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz, et aktivt stof i efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, kan væsentligt reducere plasmakoncentrationen af glecaprevir og pibrentasvir, hvilket fører til nedsat terapeutisk virkning. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil anbefales ikke. Se produktresuméet for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere oplysninger.

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/ 400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede eksponering af tenofovir kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)	Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir forventes at reducere plasmakoncentrationer af velpatasvir og voxilaprevir. Samtidig administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interaktion er kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir. *Forventet:* Voxilaprevir:↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og sofosbuvir kan administreres samtidigt uden dosisjustering.

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Antibiotika		
Clarithromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Der udvikledes udslæt hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.	Den kliniske signifikans af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentrationer kendes ikke. Alternativer til clarithromycin (f.eks. azithromycin) kan overvejes. Andre makrolide antibiotika, så som erythromycin, er ikke blevet undersøgt i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.
Clarithromycin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Clarithromycin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige dosis rifabutin skal øges med 50%, når dosen gives sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Overvej at fordoble dosen med rifabutin i regimener, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Individuel tolerabilitet og virologisk respons skal tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2).
Rifabutin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Rifabutin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Når efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil tages sammen med rifampicin hos patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan yderligere 200 mg/dag (800 mg i alt) efavirenz give samme eksponering som en daglig dosis efavirenz på 600 mg, når dosen tages uden rifampicin. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Individuel tolerabilitet og virologisk respons skal tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Dosisjustering af rifampicin frarådes ved administration sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.
Rifampicin/tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Antimykotika		
Itraconazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazol-koncentrationen: CYP3A4-induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Da der ikke kan gives nogen doseringsanbefaling for itraconazol, når det anvendes sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, skal der overvejes en alternativ antimykotisk behandling.
Itraconazol/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Itraconazol/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Posaconazol/efavirenz (−/ 400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig brug af posaconazol og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal undgås, medmindre fordelene for patienten overstiger risikoen.
Posaconazol/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Posaconazol/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Voriconazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme) Samtidig administration af standarddoser med efavirenz og voriconazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	Da efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er et fastdosis-kombinationsprodukt, kan efavirenz-dosis ikke ændres. Voriconazol og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må derfor ikke administreres samtidigt.
Voriconazol/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Voriconazol/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Midler mod malaria		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser hver med 4 tabletter i 3 dage/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Da nedsatte koncentrationer af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan føre til en nedsat virkning mod malaria, skal der udvises forsigtighed, når efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og artemether-/lumefantrin-tabletter administreres samtidigt.
Artemether/lumefantrin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Artemether/lumefantrin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg q.d.)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C_{max}: ↔	Samtidig administration af atovaquon/proguanil og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal undgås.
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
KRAMPESTILLENDE LÆGEMIDLER		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion. Fald i efavirenzkoncentrationer: CYP3A4- og CYP2B6-induktion) Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke blevet undersøgt.	Der kan ikke gives doseringsanbefaling for anvendelsen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil sammen med carbamazepin. Et alternativt krampestillende lægemiddel skal overvejes. Carbamazepins plasmakoncentrationer skal monitoreres regelmæssigt.
Carbamazepin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Carbamazepin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Phenytoin, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Reduktion eller øgning af phenytoins plasmakoncentrationer, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer, er mulig med efavirenz.	Når efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil administreres sammen med et krampestillende lægemiddel, som er et substrat for CYP-isozymer, skal de krampestillende koncentrationer monitoreres regelmæssigt.
Valproat/efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af efavirenz. Begrænsede data antyder, at der ikke er nogen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af valproat.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og valproat kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Patienterne skal monitoreres for kontrol af kramper.
Valproat/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Valproat/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og det er usandsynligt, at de vil konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og vigabatrin eller gabapentin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Vigabatrin/tenofovirdisoproxil Gabapentin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt. Warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentrationer og virkninger kan muligvis forhøjes eller reduceres af efavirenz.	Dosisjustering af warfarin eller acenocoumarol kan være påkrævet, når det administreres samtidigt med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRI'er)		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4-induktion)	Ved samtidig administration med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal øgning af sertralin-dosis styres af klinisk respons.
Sertralin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Sertralin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og paroxetin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Paroxetin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Paroxetin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. en stærk CYP2D6-hæmmende virkning, kan en lignende mangel på interaktion forventes for fluoxetin.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og fluoxetin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Fluoxetin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Fluoxetin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Noradrenalin- og dopamin-reuptake-hæmmer		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (vedvarende frigivelse)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropion-dosis skal styres af klinisk respons, men den maksimalt anbefalede bupropion-dosis må ikke overskrides. Justering af efavirenz-dosis er ikke nødvendig.
Bupropion/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Bupropion/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER		
Calciumblokkere		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Øgningen af de farmakokinetiske parametre for efavirenz anses ikke for klinisk signifikant.	Dosisjusteringer af diltiazem, når disse administreres samtidigt med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, skal styres af klinisk respons (se produktresuméet for diltiazem).
Diltiazem/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Diltiazem/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Verapamil, felodipin, Nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Når efavirenz administreres samtidigt med en calciumblokker, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er reduktion af calciumblokkerens plasmakoncentrationer mulig.	Dosisjusteringer af calciumblokkere, når disse administreres samtidigt med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, skal styres af klinisk respons (se produktresuméet for calciumblokkeren).
LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER		
HMG Co-A reduktasehæmmere		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Totalt antal aktive HMG Co-A reduktasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Kolesterolkoncentrationerne skal monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af atorvastatin kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se produktresuméet for atorvastatin).
Atorvastatin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Atorvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolkoncentrationerne skal monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af pravastatin kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se produktresuméet for pravastatin).
Pravastatin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Pravastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Totalt antal aktive HMG Co-A reduktasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke AUC- eller C_{max}-værdierne for efavirenz.	Kolesterolkoncentrationerne skal monitoreres regelmæssigt. Dosisjustering af simvastatin kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se produktresuméet for simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Simvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles primært uomdannet via fæces, og derfor forventes der ingen interaktion med efavirenz.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og rosuvastatin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Rosuvastatin/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
HORMONKONTRACEPTIVA		
Oral: Ethinylestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme) Efavirenz: ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse virkninger er ukendt.	Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Ethinylestradiol/tenofovirdisoproxil (−/ 245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimat/ethinylestradiol/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkeltdosis DMPA)	I et 3-måneders lægemiddelinteraktionsstudie var der ingen signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre for MPA mellem de patienter, der fik efavirenz-holdig antiretroviral behandling og de patienter, der ikke fik antiretroviral behandling. Andre investigatorer kom frem til lignende resultater, selvom plasmakoncentrationerne for MPA var mere variable i det andet studie. I begge studier forblev koncentrationerne for plasmaprogesteron hos de patienter, der fik efavirenz og DMPA, lave i overensstemmelse med undertrykkelsen af ovulationen.	Grundet den begrænsede tilgængelige information skal en pålidelig kontraceptiv barrieremetode anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
DMPA/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
DMPA/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Reduceret eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induktion). Efter markedsføring har der lejlighedsvis været rapporteret kontraceptiva-svigt med etonogestrel hos patienter eksponeret for efavirenz.	Der skal anvendes en pålidelig kontraceptiv barrieremetode sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Etonogestrel/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	**Virkninger på lægemiddelniveauer** **Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt** **(mekanisme)**	**Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
IMMUNSUPPRESIVA		
Immunsuppressiva, som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion ikke undersøgt. ↓ eksponering af det immunsupprimerende lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke eksponeringen af efavirenz.	Dosisjustering af det immunsupprimerende lægemiddel kan være nødvendig. Tæt monitorering af koncentrationerne af immunsuppressiva i mindst to uger (indtil der er nået stabile koncentrationer) anbefales, når behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil indledes eller seponeres.
Tacrolimus/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (0,1 mg/ kg q.d./ 200 mg/ 245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24t}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24t}: ↔ Tenofovirdisoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24t}: ↔	
OPIOIDER		
Methadon/efavirenz (35-100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I et studie med hiv-inficerede stiknarkomaner resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i et fald i methadons plasmakoncentrationer og abstinenssymptomer. Methadondosis blev i gennemsnit øget 22% for at mildne abstinenssymptomerne.	Samtidig administration med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bør undgås pga. risikoen for QTc-forlængelse (se pkt. 4.3).
Methadon/tenofovirdisoproxil (40-110 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Methadon/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutiske områder	Virkninger på lægemiddelniveauer Ændring i gennemsnitprocent i AUC, C_{max}, C_{min} med 90% konfidensintervaller, hvis det er muligt (mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig indgivelse med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Buprenorphin/naloxon/efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af reduktionen i eksponering for buprenorphin udviste ingen af patienterne abstinenssymptomer. Dosisjustering af buprenorphin er muligvis ikke nødvendig, når det administreres samtidigt med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.
Buprenorphin/naloxon/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt.	
Buprenorphin/naloxon/tenofovirdisoproxil	Interaktion ikke undersøgt.	

[1] Den primære cirkulerende metabolit af sofosbuvir.

Studier udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når efavirenz blev administreret sammen med azithromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudin, aluminium/magnesiumhydroxidantacida, famotidin eller fluconazol. Potentialet for interaktion mellem efavirenz og andre azolantimykotiske lægemidler, såsom ketoconazol, er ikke undersøgt.

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når emtricitabin blev administreret sammen med stavudin, zidovudin eller famciclovir. Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin eller ribavirin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder (se nedenfor og pkt. 5.3)

Graviditet skal undgås hos kvinder, der får efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Kvinder i den fertile alder skal altid få foretaget graviditetstest før initiering af behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.

Kontraception til mænd og kvinder

Der skal altid anvendes barrierekontraception sammen med andre kontraceptiva (f.eks. orale eller andre hormonkontraceptiva, se pkt. 4.5) under behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. På grund af den lange halveringstid for efavirenz anbefales det at tage hensigtsmæssige kontraceptive forholdsregler i 12 uger efter seponering af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.

Graviditet

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

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

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

Der er blevet observeret misdannelser hos fostre hos efavirenz-behandlede aber (se pkt. 5.3).

Emtricitabin og tenofovirdisoproxil: Data fra anvendelse af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Dyreforsøg med emtricitabin og tenofovirdisoproxil indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.

Amning

Efavirenz, emtricitabin og tenofovir udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz, emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil bør derfor ikke anvendes under amning.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om svimmelhed under behandling med efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Efavirenz kan også forårsage nedsat koncentrationsevne og/eller døsighed. Patienterne bør instrueres i at undgå potentielt farlige opgaver, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Kombinationen af efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil er blevet undersøgt hos 460 patienter, enten som fastdosis-kombinationstabletten efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (studie AI266073) eller som præparater indeholdende de aktive stoffer (studie GS-01-934). Bivirkningerne var generelt sammenlignelige med bivirkningerne fra tidligere studier af de individuelle komponenter. De hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, hos patienter, der blev behandlet i op til 48 uger i studie AI266073, var psykiske forstyrrelser (16%), lidelser i nervesystemet (13%) og gastrointestinale forstyrrelser (7%).

Svære hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, neuropsykiatriske bivirkninger (herunder svær depression, selvmord, psykose-lignende opførsel, kramper), svær leverpåvirkning, pancreatitis og laktatacidose er rapporteret (og nogle af disse tilfælde var letale).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende tilfælde af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter, som får efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

Seponering af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter, der har både hiv og HBV, kan være forbundet med svær, akut forværring af hepatitis (se pkt. 4.4).

Administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil sammen med mad kan øge eksponeringen af efavirenz og kan medføre en højere bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 5.2).

Bivirkninger i tabelform

I tabel 2 nedenfor ses bivirkningerne fra kliniske studier samt erfaring efter markedsføringen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og de aktive stoffer i efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil inddelt i systemorganklasse, frekvens og efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil-komponent(er), som bivirkningerne kan tilskrives. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvens er defineret som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) eller sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000).

Bivirkninger som er forbundet med anvendelse af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil:
Bivirkninger [rapporteret i studie AI266073 (over 48 uger, n=203)], som opstod under behandlingen, og som blev anset for muligvis eller sandsynligvis at være relateret til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, og som ikke er blevet relateret til et af de aktive stoffer i efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, omfatter:

Almindelig:
- Anoreksi

Ikke almindelig:
- Mundtørhed
- Usammenhængende tale
- Øget appetit
- Nedsat libido
- Myalgi

Tabel 2: Bivirkninger som er forbundet med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, opstillet efter den efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil-komponent, som bivirkningen kan tilskrives.

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxil**
Blod og lymfesystem:			
Almindelig		Neutropeni	
Ualmindelig		Anæmi[1]	
Immunsystemet:			
Almindelig		Allergisk reaktion	
Ualmindelig	Overfølsomhed		

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxil**
Metabolisme og ernæring:			
Meget almindelig			Hypofosfatæmi[2]
Almindelig	Hypertriglyceridæmi[3]	Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ualmindelig	Hyperkolesterolæmi[3]		Hypokaliæmi[2]
Sjælden			Laktatacidose
Psykiske forstyrrelser:			
Almindelig	Depression (svær hos 1,6%)[3], angst[3], abnorme drømme[3], søvnløshed[3]	Abnorme drømme, søvnløshed	
Ualmindelig	Suicidalforsøg[3], suicidaltanker[3], psykose[3], mani[3], paranoia[3], hallucinationer[3], eufori[3], affektlabilitet[3], forvirret tilstand[3], aggression[3], katatoni[3]		
Sjælden	Fuldbyrdet selvmord[3,4], vrangforestillinger[3,4], neuroser[3,4]		
Nervesystemet:			
Meget almindelig		Hovedpine	Svimmelhed
Almindelig	Cerebellære koordinations- og balanceforstyrrelser[3], døsighed (2,0%)[3], hovedpine (5,7%)[3], opmærksomhedsforstyrrelser (3,6%)[3], svimmelhed (8,5%)[3]	Svimmelhed	Hovedpine
Ualmindelig	Kramper[3], amnesi[3], abnorm tankevirksomhed[3], ataksi[3], unormal koordination [3], agitation[3], tremor		
Øjne:			
Ualmindelig	Sløret syn		
Øre og labyrint:			
Ualmindelig	Tinnitus, vertigo		
Vaskulære sygdomme:			
Ualmindelig	Ansigtsrødme		
Mave-tarm-kanalen:			
Meget almindelig		Diarré, kvalme	Diarré, opkastning, kvalme
Almindelig	Diarré, opkastning, abdominalsmerter, kvalme	Forhøjet amylase herunder forhøjet pancreas-amylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	Abdominalsmerter, oppustethed, flatulens
Ualmindelig	Pancreatitis		Pancreatitis

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxil**
Lever og galdeveje:			
Almindelig	Forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT), forhøjet alaninamino-transferase (ALAT), forhøjet gammaglutamyl-transferase (GGT)	Forhøjet serum-ASAT og/eller forhøjet serum-ALAT, hyperbilirubinæmi	Forhøjede transaminaser
Ualmindelig	Akut hepatitis		
Sjælden	Leversvigt[3,4]		Steatosis hepatis, hepatitis
Hud og subkutane væv:			
Meget almindelig	Udslæt (moderat-svær 11,6%, alle grader 18%)[3]		udslæt
Almindelig	Pruritus	Vesikuløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering)[1]	
Ualmindelig	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme[3], svært udslæt (< 1%)	Angioødem[4]	
Sjælden	Fotodermatitis		Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv:			
Meget almindelig		Forhøjet kreatininkinase	
Almindelig			Fald i knoglemineraltæthed
Ualmindelig			Rhabdomyolyse[2], muskelsvækkelse[2]
Sjælden			Osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer)[2,4], myopati[2]
Nyrer og urinveje:			
Ualmindelig		Forhøjet kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati herunder Fanconis syndrom	
Sjælden			Nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis)[4], nefrogen diabetes insipidus

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxil**
Det reproduktive system og mammae:			
Ualmindelig	Gynækomasti		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:			
Meget almindelig			Asteni
Almindelig	Udmattelse	Smerter, asteni	

[1] Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) meget almindelig, når emtricitabin blev administreret til pædiatriske patienter.
[2] Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.
[3] Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for flere detaljer.
[4] Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for enten efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter behandlet med efavirenz i kliniske studier (n=3.969) eller eksponeret for emtricitabin i randomiserede, kontrollerede kliniske studier – (n=1.563) eller eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt: I kliniske studier af efavirenz var udslættene for det meste lette til moderate, makulopapuløse huderuptioner, der optrådte inden for de første 2 uger efter påbegyndelse af efavirenzbehandling. Hos de fleste patienter forsvandt udslættet inden for 1 måned ved fortsat behandling med efavirenz. Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil kan genoptages hos patienter, der afbryder behandlingen på grund af udslæt. Anvendelse af passende antihistaminer og/eller kortikosteroider anbefales, når behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil genoptages.

Psykiske forstyrrelser: Patienter med psykiske forstyrrelser i anamnesen synes at have større risiko for de alvorlige psykiske bivirkninger, som nævnt i efavirenz-kolonnen i tabel 2.

Symptomer fra nervesystemet: Symptomer fra nervesystemet er almindelige med efavirenz, et af de aktive stoffer i efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. I kliniske, kontrollerede studier med efavirenz fik 19% af patienterne symptomer fra nervesystemet i moderat til svær grad (svær 2%), og 2% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af sådanne symptomer. De debuterer sædvanligvis i løbet af de første 1-2 behandlingsdage med efavirenz og forsvinder i reglen efter de første 2-4 uger. De kan forekomme hyppigere, hvis efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil indtages sammen med et måltid, muligvis pga. øget plasmakoncentration for efavirenz (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes at forbedre tolerabiliteten af disse symptomer (se pkt. 4.2).

Leversvigt med efavirenz: Leversvigt, herunder tilfælde hos patienter uden præeksisterende leversygdom eller andre identificerede risikofaktorer, blev i indberetninger efter markedsføringen nogle gange karakteriseret ved et fulminant forløb, som i nogle tilfælde progredierede til transplantation eller død.

Nedsat nyrefunktion: Da efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 Resumé af sikkerhedsprofil). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved baseline eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

Laktatacidose: Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med svært nedsat leverfunktion (CPT, klasse C) (se pkt. 4.3), eller patienter, der samtidig får

lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

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

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

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

Pædiatrisk population

Der foreligger ikke tilstrækkelige sikkerhedsdata for børn under 18 år. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

Andre særlige populationer

Ældre: efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat lever- eller nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle patienter med let nedsat nyrefunktion, som behandles med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Patienter som samtidigt er inficerede med hiv+HBV eller hiv+HCV: Det var kun et begrænset antal patienter, som samtidigt var inficerede med HBV (n=13) eller HCV (n=26) i studie GS-01-934. Bivirkningsprofilen for efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos patienter, som samtidigt var inficerede med hiv+HBV eller hiv+HCV, lignede den, der observeredes hos patienter, som kun var inficerede med hiv. Som det kunne forventes, forekom ASAT- og ALAT-forhøjelser imidlertid hyppigere hos denne patientpopulation end hos den generelle hiv-inficerede population.

Forværring af hepatitis efter seponering af behandling: Hos hiv-inficerede patienter, som samtidig er inficeret med HBV, kan der fremkomme klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale indberetningssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

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

Hvis der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres med henblik på tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og standardmæssig, støttende behandling anvendes efter behov.

Administration af aktivt kul kan anvendes for at understøtte fjernelse af ikke-absorberet efavirenz. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med efavirenz. Da efavirenz har en høj proteinbindingsgrad, er det usandsynligt, at dialyse vil fjerne signifikante mængder af det fra blodet.

Op til 30% af emtricitabindosis og ca. 10% af tenofovirdosis kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, antivirale lægemidler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR06.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Efavirenz er en NNRTI af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 revers transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant human immundeficientvirus-2 (hiv-2) RT eller cellulære deoxyribonukleinsyre- (dna) polymeraser (α, β, γ og δ). Emtricitabin er en nukleosidanalog af cytidin. Tenofovirdisoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, der er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog af adenosinmonofosfat.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres af celleenzymer til at danne henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat hæmmer kompetitivt hiv-1 revers transkriptase, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat er svage hæmmere af mammale dna-polymeraser, og der var intet tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* og *in vivo*.

Kardiologisk elektrofysiologi

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz udviste antiviral aktivitet mod de fleste nongruppe-B-isolater (undergrupper A, AE, AG, C, D, F, G, J og N), men havde reduceret antiviral aktivitet mod gruppe-O-vira. Emtricitabin viste antiviral aktivitet mod hiv-1 grupperne A, B, C, D, E, F og G. Tenofovir viste antiviral aktivitet mod hiv-1 grupperne A, B, C, D, E, F, G og O. Både emtricitabin og tenofovir viste stammespecifik aktivitet mod hiv-2 og antiviral aktivitet mod HBV.

Additiv til synergistiske virkninger blev observeret i kombinationsstudier til vurdering af den samlede antivirale aktivitet for efavirenz og emtricitabin *in vitro* samt emtricitabins og tenofovirs samlede antivirale aktivitet.

Resistens

Resistens over for efavirenz kan selekteres *in vitro* og resulterede i enkle eller multiple aminosyresubstitutioner i hiv-1 RT, herunder L100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var den hyppigst observerede RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede *rebound* viræmi under de kliniske studier med efavirenz. Substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 var allerede observeret men i lavere frekvens og ofte i kombination med K103N. Krydsresistensprofilerne for efavirenz, neviparin og delavirdin *in vitro* har vist, at K103N-substitutionen medfører et tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'er.

Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og NRTI'er er lille på grund af de forskellige bindingssteder og virkningsmekanismen. Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og PI'er er lille på grund af de forskellige involverede enzymangrebspunkter.
Der er observeret resistens over for emtricitabin og tenofovirdisoproxil *in vitro* og hos nogle hiv-1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V- eller M184I-substitution i RT med emtricitabin eller K65R-substitution i RT med tenofovirdisoproxil. Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovirdisoproxil og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden selekteres ved hjælp af abacavir eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed over for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil skal undgås hos patienter med hiv-1 med stammer, som har K65R-mutationen. Både K65R- og M184V/I-mutationer forbliver fuldt ud følsomme over for efavirenz. Desuden er en K70E-substitution i hiv-1-RT blevet selekteret af tenofovirdisoproxil, hvilket fører til en nedsat følsomhed over for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovirdisoproxil på lavt niveau.

Patienter, hvis hiv-1 udtrykte 3 eller flere tymidinanalog-forbundne mutationer (TAM'er), som omfattede enten en M41L- eller en L210W-substitution i RT, udviste reduceret følsomhed over for tenofovirdisoproxil.

In vivo-resistens (antiretroviral-naive patienter): I et 144-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive patienter, hvor efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil blev anvendt som individuel formulering (eller som efavirenz og en fast kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil fra uge 96 til 144), er der foretaget genotypebestemmelser på plasma-hiv-1-isolater fra alle patienter med bekræftet hiv-rna > 400 kopier/ml i uge 144 eller tidlig seponering (se afsnittet om *Klinisk erfaring*). Fra uge 144:

- M184V/I-mutationen udviklede sig hos 2/19 (10,5%) af de isolater, der blev analyseret fra patienter i efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen og hos 10/29 (34,5%) af de isolater, der blev analyseret fra efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen (p-værdi < 0,05; Fishers eksakte test, som sammenligner alle patienterne fra henholdsvis emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen).
- Ingen analyseret virus indeholdt K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens over for efavirenz, overvejende K103N-mutationen, udviklede sig i virus fra 13/19 (68%) af patienterne i efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen og i virus fra 21/29 (72%) af patienterne i efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen. Et resumé over udviklingen af resistensmutation findes i tabel 3.

Tabel 3: Resistensudvikling i studie GS-01-934 til og med uge 144

	Efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil (N=244)		**Efavirenz + lamivudin/zidovudin (N=243)**	
Resistensanalyse i uge 144		19		31
Behandlingsgenotyper	19	(100%)	29	(100%)
Efavirenz-resistens[1]	13	(68%)	21	
K103N	8	(42%)	18*	(72%)
K101E	3	(16%)	3	(62%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(10%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(14%)
V108I	1	(5%)	1	(7%)
P225H	0	(68%)	2	(3%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM'er[2]	0		2	(7%)

* p-værdi < 0,05, Fishers eksakte test, som sammenligner efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen med efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen blandt alle patienter.

[1] Andre efavirenz-resistensmutationer omfattede A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) og M230L (n=1).

[2] Thymidin-analogassocierede mutationer omfattede D67N (n=1) og K70R (n=1).

I den åbne forlængelsesfase af studie GS-01-934, hvor patienterne fik efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på tom mave, blev der observeret yderligere 3 tilfælde af resistens. Alle 3 patienter havde fået en fastdosis-kombination af lamivudin og zidovudin og efavirenz i 144 uger og skiftede derefter til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. To patienter med bekræftet virologisk *rebound* udviklede NNRTI-resistensassocierede substitutioner over for efavirenz, herunder K103N-, V106V/I/M- og Y188Y/C-revers-transkriptase-substitutioner ved uge 240 (96 uger på efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil) og ved uge 204 (60 uger på efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil). En tredje patient havde præ- eksisterende NNRTI-resistensassocierede substitutioner over for efavirenz og M184V-revers-transkriptase-substitutionen associeret med resistens over for emtricitabin ved inklusionen i den forlængede fase med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og oplevede en suboptimal virologisk respons og udviklede K65K/R-, S68N- og K70K/E-substitutioner associeret med resistens over for NRTI ved uge 180 (36 uger på efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil).

Se produktresuméerne for de individuelle komponenter med henblik på *in vivo*-resistens i forbindelse med disse lægemidler for at få yderligere information.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et 144-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934), hvor antiretroviralt-behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter enten fik et efavirenz-regimen en gang dagligt, emtricitabin og tenofovirdisoproxil eller en fast kombination af lamivudin og zidovudin, som blev givet to gange dagligt og efavirenz en gang dagligt (se produktresuméet for dette lægemiddel). Patienter, som fuldførte 144 ugers behandling med enten den ene eller den anden af behandlingsarmene i GS-01-934, fik mulighed for at fortsætte i en åben forlængelsesfase af studiet med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på tom mave. Data er tilgængelige fra 286 patienter, der skiftede til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil: 160 havde tidligere fået efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil, og 126 havde tidligere fået lamivudin/zidovudin og efavirenz. Høje rater af virologisk suppression blev opretholdt af patienterne fra begge de initiale behandlingsgrupper, der så fik efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil i den åbne forlængelsesfase af studiet. Efter 96 uger med behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil forblev hiv-1-rna-

plasmakoncentrationerne < 50 kopier/ml hos 82% af patienterne og < 400 kopier/ml hos 85% af patienterne (intention to treat-analyse (ITT), missing = failure).

Studie AI266073 var et 48-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie af hiv-inficerede patienter. Studiet sammenligner virkningen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil med antiretroviral behandling bestående af mindst to nukleosid- eller nukleotid-revers-transkriptase-hæmmere (NRTI'ere) i kombination med en proteasehæmmer eller en non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmer. Dog ikke en behandling, der indeholder alle efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil-komponenterne (efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoprozil). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil blev administreret på tom mave (se pkt. 4.2). Patienterne have aldrig oplevet virologisk svigt i forbindelse med tidligere antiretroviral behandling, havde ingen kendte hiv-1-mutationer, som giver resistens over for en eller flere af komponenterne i efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil og havde været virologisk supprimeret i mindst tre måneder ved baseline. Patienterne blev enten skiftet til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (n=203) eller fortsatte med deres oprindelige antiretrovirale behandlingsregimen (n=97). 48-ugers-data viste, at høje niveauer af virologisk suppression, som var sammenlignelige med det oprindelige behandlingsregimen, blev opretholdt hos patienter, som blev randomiseret til at skifte til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se tabel 4).

Tabel 4: 48-ugers virkning data fra studie AI266073, hvor efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil blev administreret til virologisk supprimerede patienter i antiretroviral kombinationsbehandling.

	Behandlingsgruppe		
Endpoint	**Efavirenz/emtricitabin /tenofovirdisoproxil (N=203) n/N (%)**	**Blev i originalt behandlingsregimen (N=97) n/N (%)**	**Forskel mellem efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil og originalt behandlingsregimen (95% CI)**
	Patienter med hiv-1-rna < 50 kopier/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% til 25,6%)
M=Ekskluderede	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% til 6,7%)
M=Failure	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% til 9,3%)
Modificeret LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% til 2,7%)
	Patienter med hiv-1-rna < 200 kopier/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% til 2,2%)
M=Ekskluderede	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% til 4,2%)
M=Failure	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% til 7,9%)

PVR (KM): Rent virologisk respons vurderet ved hjælp af Kaplan Meier- (KM) metoden:
M: Mangler
Modificeret LOCF: Post-hoc-analyse, hvor patienterne med virologisk „failure“ eller som afsluttede pga bivirkninger, blev behandlet som „failures“; for andre „drop-outs“ blev LOCF-metoden (last observation carried forward) brugt.

Når de to strata blev analyseret separat, var responsraterne i det stratum med tidligere proteasehæmmer-behandling numerisk lavere for de patienter, der skiftede til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil [92,4% versus 94,0% for PVR (sensitivitetsanalyse) for henholdsvis efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil- og SBR-patienter (SBR, stayed on their baseline regimen); en forskel (95% CI) på -1,6% (-10,0%; 6,7%). I før-NNRTI-stratummet var responsraten 98,9% versus 97,4% for henholdsvis efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil- og SBR-patienterne; en forskel (95% CI) på 1,4% (-4,0%; 6,9%)].

En lignende tendens blev observeret i en undergruppeanalyse af behandlingserfarne patienter med hiv-1-rna < 75 kopier/ml ved baseline fra et retrospektivt kohorte-studie (data indsamlet i løbet af 20 måneder, se tabel 5).

Tabel 5: Opretholdelse af ren virologisk respons (Kaplan Meier % (standardfejl) [95%CI]) i uge 48 hos behandlingserfarne patienter med hiv-1-rna < 75 kopier/ml ved baseline, som skiftede behandling til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ifølge typen af tidligere antiretroviral behandling (Kaiser Permanente patient database)

Tidligere efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil-komponenter (N=299)	Tidligere NNRTI-baseret behandling (N=104)	Tidligere proteasehæmmer-baseret behandling (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Der findes for tiden ingen data fra kliniske studier med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil til behandlingsnaive patienter eller patienter, som tidligere har fået massiv behandling.
Der er ingen klinisk erfaring med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil til patienter, som har oplevet virologisk svigt i et first-line antiretroviralt regimen eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Patienter som samtidigt er inficerede med hiv og HBV

Begrænset klinisk erfaring hos patienter, der samtidigt er inficerede med hiv og HBV, tyder på, at behandling med emtricitabin eller tenofovirdisoproxil i antiretroviral kombinationsbehandling til kontrol af hiv-infektion også resulterer i reduktion af HBV-dna (henholdsvis 3 $\log_{10}$ reduktion eller 4 til 5 $\log_{10}$ reduktion) (se pkt 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De separate farmaceutiske former af efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil blev anvendt til at bestemme farmakokinetikken af efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil, når disse blev givet separat til hiv-inficerede patienter. Bioækvivalensen af en filmovertrukket efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil-tablet sammen med en 600 mg filmovertrukket efavirenz-tablet plus en 200 mg hård kapsel emtricitabin plus en 245 mg filmovertrukket tenofovirdisoproxil-tablet (svarende til 300 mg tenofovirdisoproxil) administreret samtidigt blev etableret efter administration af en enkelt dosis til raske fastende deltagere i studie GS-US-177-0105 (se tabel 6).

Tabel 6: Oversigt over farmakokinetiske data fra studie GS-US-177-0105

	Efavirenz (N=45)			Emtricitabin (N=45)			Tenofovirdisoproxil (N=45)		
Parametre	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% CI)**	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% CI)**	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% CI)**
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
$AUC_{0-sidst}$ (ng·t/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)

	Efavirenz (N=45)			Emtricitabin (N=45)			Tenofovirdisoproxil (N=45)		
Parametre	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% CI)**	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% CI)**	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% CI)**
AUC_{inf} (ng·t/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
$T_{½}$ (t)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: Enkelt fastdosis-kombinationstablet taget under faste.
Reference: Enkeltdosis 600 mg efavirenz-tablet, 200 mg emtricitabin-kapsel og 300 mg tenofovirdisoproxil-tablet taget under faste.
Værdierne for Test og Reference er gennemsnitlige (% variationskoefficient).
GMR: Ratio af middelværdi fundet ved Geometriske mindste kvadraters metode, CI=konfidensinterval

Absorption

De højeste efavirenz-plasmakoncentrationer hos hiv-inficerede patienter blev opnået efter 5 timer, og *steady-state*-koncentrationerne blev nået på 6-7 dage. Hos 35 patienter, der fik 600 mg efavirenz en gang dagligt, var den højeste *steady-state*-koncentration (C_{max}) 12,9 ± 3,7 µM (29%) [middel ± standarddeviation (S.D.) (variationskoefficient (% CV))], *steady-state* C_{min} var 5,6 ± 3,2 µM (57%), og AUC var 184 ± 73 µM•h (40%).

Emtricitabin absorberes hurtigt, og de højeste plasmakoncentrationer forekom 1-2 timer efter dosering. Efter oral administration af multiple doser emtricitabin til 20 hiv-inficerede patienter var *steady-state* C_{max} 1,8 ± 0,7 µg/ml (middel ± S.D.) (39% CV), *steady-state* C_{min} var 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%), og AUC var 10,0 ± 3,1 µg•t/ml (31%) i løbet af et 24-timers doseringsinterval.

Efter oral administration af en enkelt dosis tenofovirdisoproxil 245 mg til hiv-1-inficerede patienter i faste opnåedes maksimal tenofovir-koncentration inden for en time og C_{max} og AUC (middel ± S.D.) (% CV) værdierne var henholdsvis 296 ± 90 ng/ml (30%) og 2.287 ± 685 ng•t/ml (30%). Tenofovirs orale biotilgængelighed fra tenofovirdisoproxil hos patienter i faste var ca. 25%.

Virkning af mad

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke blevet vurderet sammen med mad.

Administration af efavirenz-kapsler sammen med et måltid med stort fedtindhold forhøjede gennemsnitligt AUC og C_{max} af efavirenz med henholdsvis 28% og 79% sammenlignet med administration under faste. Sammenlignet med administration under faste blev tenofovirs gennemsnitlige AUC forhøjet med henholdsvis 43,6% og 40,5% og C_{max} med 16% og 13,5% ved dosering af tenofovirdisoproxil og emtricitabin i kombination med enten et fedtrigt eller et let måltid uden at påvirke emtricitabin-eksponeringen.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil anbefales til administration på tom mave, da mad kan øge efavirenz-eksponeringen og kan føre til en øget frekvens af bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Det forventes, at tenofovir-eksponeringen (AUC) vil være ca. 30% lavere efter administration af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på tom mave sammenlignet med tenofovirdisoproxil, når denne tages som individuel komponent sammen med mad (se pkt. 5.1).

Fordeling

Efavirenz har en høj bindingsgrad (> 99%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin.
In vitro-binding af emtricitabin til humane plasmaproteiner er < 4% og uafhængig af koncentrationer i området 0,02 til 200 µg/ml. Efter intravenøs administration var emtricitabins fordelingsvolumen ca.

1,4 l/kg. Efter oral administration fordeles emtricitabin bredt i hele kroppen. Den gennemsnitlige koncentrationsratio af plasma/blod var ca. 1,0, og den gennemsnitlige koncentrationsratio af sæd/plasma var ca. 4,0.

In vitro-binding af tenofovir til humane plasma- eller serumproteiner ligger henholdsvis < 0,7% og 7,2% over tenofovirs koncentrationsområde på 0,01 til 25 µg/ml. Efter intravenøs administration var tenofovirs fordelingsvolumen ca. 800 ml/kg. Efter oral administration fordeles tenofovir bredt i hele kroppen.

Biotransformation

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

Plasmaeksponering af efavirenz kan øges hos patienter med homozygot-G516T, der er en genetisk variant af CYP2B6-isozymet. De kliniske implikationer af en sådan forbindelse er ukendte. Muligheden for øget hyppighed af efavirenz-associerede bivirkninger kan dog ikke udelukkes, ligesom sværhedsgraden af disse ikke er kendt.

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme og kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200-400 mg pr. dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22-42% lavere) end forudset samt kortere terminal halveringstid på 40-55 timer (halveringstid for enkeltdosis 52-76 timer). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponeringen for raltegravir (et substrat for UGT1A1) er reduceret ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 1). Selvom *in vitro*-data tyder på, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modsigende rapporter om både forhøjede og reducerede eksponeringer for substrater for disse enzymer *in vivo*, når de administreres samtidigt med efavirenz. Nettovirkningen ved samtidig administration er ikke klar.

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Biotransformation af emtricitabin omfatter oxidering af thioldelen til dannelse af 3'-sulphoxiddiastereomerer (ca. 9% af dosis) samt konjugation med glukuronsyre til dannelse af 2'-O-glukuronid (ca. 4% af dosis). *In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP-enzymerne. Hverken emtricitabin eller tenofovir hæmmede lægemiddelmetabolismen *in vitro* ved hjælp af nogle af de større humane CYP-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformationen. Heller ikke emtricitabin hæmmede uridin-5'-diphosphoglukuronyltransferase, det enzym der er ansvarligt for glukuronidering.

Elimination

Efavirenz har en forholdsvis lang terminal halveringstid på mindst 52 timer efter enkeltdoser (se også data fra bioækvivalensstudiet beskrevet ovenfor) og 40-55 timer efter multiple doser. Ca. 14-34% af en isotopmærket dosis efavirenz blev genfundet i urinen, og mindre end 1% af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet efavirenz.

Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer. Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfinding af dosis opnået i urinen (ca. 86%) og fæces (ca. 14%). 13% af emtricitabin-dosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min.

Efter oral administration var tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12-18 timer. Tenofovir udskilles primært af nyrerne både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80% af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Tenofovirs tilsyneladende clearance var i

gennemsnit ca. 307 ml/min. Renal clearance er beregnet til at være ca. 210 ml/min, hvilket er over den glomerulære filtrationshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af tenofovirs elimination.

Farmakokinetik i særlige populationer

Alder
Der er ikke udført farmakokinetiske studier med efavirenz, emtricitabin eller tenofovir hos ældre patienter (over 65 år).

Køn
Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ens hos mænd og kvinder. Begrænsede data tyder på, at graden af påvirkning af efavirenz er højere for kvinder, men deres tolerabilitet af efavirenz synes ikke at være mindre.

Etnisk oprindelse
Begrænsede data tyder på, at patienter fra Asien og Stillehavsøerne har højere grad af påvirkning af efavirenz, men deres tolerabilitet af efavirenz synes ikke at være mindre.

Pædiatrisk population
Der er ikke udført farmakokinetiske studier med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos spædbørn og børn under 18 år (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion
Farmakokinetikken af efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil efter samtidig administration af de enkelte lægemiddelformer eller som efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos hiv-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion.

De farmakokinetiske parametre blev fastslået efter administration af enkeltdoser af de individuelle lægemidler emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg til ikke-hiv-inficerede patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til baseline kreatininclearance (normal nyrefunktion ved kreatininclearance > 80 ml/min; let nedsat funktion ved kreatininclearance = 50-79 ml/min; moderat nedsat funktion ved kreatininclearance = 30-49 ml/min og svær nedsat funktion ved kreatininclearance = 10-29 ml/min).

Gennemsnitlig (% CV) emtricitabin-eksponering øgedes fra 12 µg·t/ml (25%) hos patienter med normal nyrefunktion til henholdsvis 20 µg·t/ml (6%), 25 µg·t/ml (23%) og 34 µg·t/ml (6%) hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Gennemsnitlig (% CV) tenofovir-eksponering øgedes fra 2.185 ng·t/ml (12%) hos patienter med normal nyrefunktion til henholdsvis 3.064 ng·t/ml (30%), 6.009 ng·t/ml (42%) og 15.985 ng·t/ml (45%) hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD), hvor hæmodialyse var påkrævet, øgedes emtricitabin-eksponeringen mellem dialysebehandlingerne væsentligt i løbet af 72 timer til 53 µg·t/ml (19%), og tenofovir-eksponeringen øgedes i løbet af 48 timer til 42.857 ng·t/ml (29%).

Farmakokinetikken for efavirenz er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dog udskilles mindre end 1% af en efavirenzdosis uændret i urinen, så indvirkningen af nedsat funktion på efavirenz-eksponeringen er sandsynligvis minimal.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke gives til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er det nødvendigt at justere doseringsintervallet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion
Farmakokinetikken for efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt hos hiv-inficerede patienter med nedsat leverfunktion. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil skal administreres med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil må ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og må ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. I et enkeltdosisstudie fordobledes halveringstiden for efavirenz hos den eneste patient med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klasse C), hvilket tyder på potentiale for en meget højere grad af akkumulering. Et studie af efavirenz med multiple doser viste ingen signifikant påvirkning af farmakokinetikken for efavirenz hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klasse A) sammenlignet med kontrolgruppen. Der var utilstrækkelige data til at bestemme, om moderat eller svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken for efavirenz.

Farmakokinetikken for emtricitabin er ikke undersøgt hos ikke-HBV-inficerede patienter med varierende grader af leverinsufficiens. Generelt var emtricitabins farmakokinetik hos HBV-inficerede patienter den samme som hos raske forsøgspersoner og hos hiv-inficerede patienter.

En enkelt dosis på 245 mg tenofovirdisoproxil blev administreret til ikke-hiv-inficerede patienter med varierende grader af nedsat leverfunktion, som var defineret i henhold til CPT-klassifikationen. Tenofovirs farmakokinetik ændredes ikke væsentligt hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at dosisjustering af tenofovirdisoproxil ikke var nødvendig hos disse forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Efavirenz: Non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for efavirenz viser ingen speciel risiko for mennesker. I toksicitetsstudier efter gentagne doser blev der set biliær hyperplasi i cynomolgusaber, der fik efavirenz i ≥ 1 år i doser, som gav middel AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i ≥ 1 år ved doser, der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis.

Efavirenz var hverken mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsanalyser. Karcinogenicitetsstudier viste en øget forekomst af hepatiske og pulmonale tumorer hos hunmus, men ikke hos hanmus. Tumordannelsesmekanismen og dens potentielle relevans for mennesker er ikke kendt. Karcinogenicitetsstudier i hanmus samt han- og hunrotter var negative.

Studier af reproduktionstoksicitet viste øget føtal resorption hos rotter. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenz-behandlede rotter og kaniner. Der er imidlertid set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenz-behandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis, der resulterede i efavirenz-koncentrationer i plasma lig dem, der er set hos mennesker. Anencefali og unilateral anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster.

Emtricitabin: Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Tenofovirdisoproxil: Non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for tenofovirdisoproxil viser ingen speciel risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-fosfat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer ≥ 5 gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter. Knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan

dosering (≥ 40 gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af fosfat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i testen af urinprøver (UDS) i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

Kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil: I studier af en måneds varighed eller derunder af genotoksicitet og af toksicitet efter gentagne doser med en kombination af disse to indholdsstoffer blev der ikke fundet nogen forværring af toksikologiske virkninger, sammenlignet med studier med de separate indholdsstoffer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Croscarmellosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Lav-substitueret hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Silica, kolloid vandfri
Natriummetabisulfit (E223)
Laktosemonohydrat
Rød jernoxid (E172)

Overtræk

Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Macrogol
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.
Tabletbeholder med 30 tabletter: Skal bruges inden for 60 dage efter anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-tabletbeholder med polypropylenskruelåg eller børnesikret polypropylenskruelåg med aluminiumsforsegling og tørremiddel mærket "MÅ IKKE SPISES".

Pakningsstørrelse: 30, 90 filmovertrukne tabletter
Multipakningsstørrelse: 90 filmovertrukne tabletter (3 pakker med 30)

Blisterpakning af OPA/alu/PE/HDPE/alu indeholdende 30 og 90 tabletter.
Perforeret enkeltdosisblisterpakning af OPA/alu/PE/HDPE/alu indeholdende 30 x 1, 90 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003
EU/1/17/1222/004
EU/1/17/1222/005
EU/1/17/1222/006
EU/1/17/1222/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05 september 2017
Dato for seneste fornyelse: 24. maj 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

BILAG II

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Ungarn

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Tyskland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

MÆRKNING PÅ BEHOLDER OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriummetabisulfit og laktosemonohydrat.
Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

[Kun på den ydre emballage]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:
<Beholder med 30 tabletter> Skal anvendes inden for 60 dage efter anbrud.

<kun til 30 tabletter kartonen>
Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

[Kun på den ydre emballage]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON MED MULTIPAKNINGS TABLETHOLDERE (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriummetabisulfit og laktosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 90 filmovertrukne tabletter (3 pakker med 30).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:
Skal anvendes inden for 60 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1222/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDERKARTON MED MULTIPAKNINGS TABLETHOLDERE (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriummetabisulfit og laktosemonohydrat. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:
Skal anvendes inden for 60 dage efter anbrud.

Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1222/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTONBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriummetabisulfit og laktosemonohydrat.
Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter (enkeltdosis)
90 x 1 filmovertrukne tabletter (enkeltdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1222/004 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/17/1222/005 90 filmovertrukne tabletter
EU/1/17/1222/006 30 x 1 filmovertrukne tabletter (enkeltdosis)
EU/1/17/1222/007 90 x 1 filmovertrukne tabletter (enkeltdosis)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVEERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Sådan skal du tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan indeholder tre aktive stoffer, som anvendes til at behandle human immundefektvirus- (hiv) infektion:

- Efavirenz er en ikke-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmer (NNRTI).
- Emtricitabin er en nukleosid-revers-transkriptase-hæmmer (NRTI).
- Tenofovirdisoproxil er en nukleotid-revers-transkriptase-hæmmer (NtRTI).

Hvert af disse stoffer, også kendt som antiretroviral medicin, virker ved at hæmme et enzym (revers transkriptase), som er nødvendigt for at virus kan formere sig.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er til behandling af Human ImmundefektVirus (hiv)-infektion hos voksne i alderen 18 år og derover, som tidligere er blevet behandlet med anden antiretroviral medicin, og hvis hiv-1-infektion har været under kontrol i mindst tre måneder. Patienterne behøver ikke at have være udsat for, at en tidligere hiv-behandling ikke har virket.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Tag ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (angivet i punkt 6).

- **hvis du har alvorlig leversygdom.**

- **hvis du har en hjertelidelse, såsom et unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval, som giver høj risiko for alvorlige problemer med hjerterytmen (Torsade de Pointes).**

- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afgået ved døden på grund af et hjerteproblem eller blev født med hjerteproblemer.

- hvis din læge har fortalt dig, at du har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.

- **hvis du i øjeblikket tager** et eller flere af følgende lægemidler (se også "Brug af anden medicin sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan"):
  - **astemizol eller terfenadin** (mod høfeber eller andre allergier)
  - **bepridil** (mod hjertesygdom)
  - **cisaprid** (mod halsbrand)
  - **elbasvir/grazoprevir** (medicin til behandling af hepatitis C)
  - **ergotalkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
  - **midazolam eller triazolam** (sovemedicin)
  - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
  - **Perikon** (*Hypericum perforatum*) (naturlægemiddel mod depression og angst)
  - **voriconazol** (mod svampeinfektioner)
  - **flecainid, metoprolol** (mod uregelmæssigt hjerteslag)
  - **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
  - **triazol-svampemidler**
  - **visse midler mod malaria**
  - **methadon** (medicin til behandling af stofmisbrug)

Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du straks fortælle det til din læge. At tage disse lægemidler sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan give alvorlige eller livstruende bivirkninger eller stoppe den hensigtsmæssige virkning af disse lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Du kan stadig få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion, selvom du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- Du skal fortsat være i behandling hos din læge, mens du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Fortæl det til din læge:**

  - **Hvis du tager anden medicin**, som indeholder efavirenz, emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan må ikke tages sammen med nogen af disse lægemidler.

  - **Hvis du har eller har haft en nyresygdom**, eller hvis prøver har vist, at der er problemer med dine nyrer. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan må ikke anvendes, hvis du har moderat til alvorlig nyresygdom.

    Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan påvirke dine nyrer. Før du starter på behandlingen, kan din læge bede om blodprøver til at vurdere din

nyrefunktion. Lægen kan også bede om blodprøver under behandlingen for at kontrollere dine nyrer.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade dine nyrer (se *Brug af anden medicin sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Hvis dette er uundgåeligt, vil din læge kontrollere din nyrefunktion en gang om ugen.

- **Hvis du har en hjertelidelse, såsom et unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**

- **Hvis du tidligere har haft en psykisk sygdom,** herunder depression, eller stof- eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til din læge, hvis du føler dig deprimeret, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4, *Bivirkninger*).

- **Hvis du tidligere har haft kramper (krampeanfald),** eller hvis du får krampestillende behandling med f.eks. carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, kan det være nødvendigt for lægen at kontrollere indholdet af krampestillende medicin i blodet for at sikre, at det ikke bliver påvirket, når du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Lægen kan give dig et andet krampestillende lægemiddel.

- **Hvis du tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk aktiv hepatitis.** Patienter med leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, som er i behandling med antiretroviral kombinationsmedicin, har større risiko for alvorlige eller måske livstruende leverproblemer. Din læge vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvordan din lever fungerer, eller kan skifte dig til anden medicin. **Hvis du har en alvorlig leversygdom, må du ikke tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** (se ovenfor punkt 2, *Tag ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

  Hvis du har en hepatitis B-infektion, vil din læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for dig. Tenofovirdisoproxil og emtricitabin, to af de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, har en vis virkning mod hepatitis B-virus, selvom emtricitabin ikke er godkendt til behandling af hepatitis B-infektion. Symptomerne på din hepatitis kan blive værre, efter du er holdt med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Din læge kan så tage blodprøver med regelmæssige mellemrum for at kontrollere, hvordan din lever fungerer (se punkt 3, *Hvis du holder op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

- Uanset om du tidligere har haft en leversygdom, vil din læge overveje at tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere, hvordan din lever fungerer.

- **Hvis du er over 65 år.** Kun et utilstrækkeligt antal patienter over 65 år er blevet undersøgt. Hvis du er over 65 år og har fået ordineret Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, vil din læge overvåge dig nøje.

– **Når du begynder at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, skal du holde øje med:**

  - **Tegn på svimmelhed, søvnbesvær, døsighed, koncentrationsbesvær eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte i løbet af de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder som regel efter de første 2-4 uger.

  - **Tegn på hududslæt.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan give hududslæt. Hvis du ser tegn på alvorligt udslæt med blærer eller feber, skal du stoppe

med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og straks fortælle det til lægen. Hvis du har haft udslæt, mens du tog en anden NNRTI, kan der være større risiko for, at du får udslæt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft følgesygdomme, kan tegn og symptomer på betændelse fra de tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du omgående fortælle din læge det.

  Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

- **Fortæl Deres læge, hvis De lider af osteoporose, tidligere har haft knoglebrud, eller hvis De har problemer med Deres knogler.**

  - **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Hvor længe den antiretrovirale kombinationsbehandling varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere Body Mass Index (BMI) kan bl.a. være nogle af mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især i hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du informere din læge.

    Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (tubulære celler) (se punkt 4, *Bivirkninger*). Fortæl din læge, hvis du har knoglesmerter eller knoglebrud.

    Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet med tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

    Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for knoglebrud hos voksne og pædiatriske patienter er generelt set uvis.

Børn og unge

– **Giv ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan til børn og unge** under 18 år. Brug af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Mylan til børn og unge er ikke blevet undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Du må ikke tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sammen med visse andre lægemidler. Disse lægemidler er nævnt under *Tag ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan* i begyndelsen af punkt 2. Det omfatter nogle almindelige lægemidler og nogle naturlægemidler (inklusive perikon), som kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du bør heller ikke tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sammen med anden medicin, der indeholder efavirenz (medmindre din læge anbefaler det), emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Fortæl det til lægen, hvis du tager anden medicin, som kan skade dine nyrer. F.eks.:
- Aminoglykosider, vancomycin (mod bakterieinfektioner)
- Foscarnet, ganciclovir, cidofovir (mod virusinfektioner)
- Amphotericin B, pentamidin (mod svampeinfektioner)
- Interleukin-2 (til behandling af kræft)
- Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan påvirke virkningen af anden medicin, herunder naturlægemidler med Ginkgo biloba-ekstrakt (tempeltræ-ekstrakt). Dette kan betyde, at mængden af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan eller anden medicin i blodet kan blive påvirket. Det kan stoppe den hensigtsmæssige virkning af din medicin eller forværre evt. bivirkninger. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt for lægen at justere din dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende:**

- **Medicin der indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sammen med andre antivirale lægemidler, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og nedsætte CD4-celletallet. Der er set sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der nogle gange har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil blev indtaget samtidigt med didanosin. Din læge vil nøje overveje, om det er nødvendigt at behandle dig med medicin, der indeholder tenofovir og didanosin.

- **Anden medicin der bruges mod hiv-infektion:** Følgende proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir eller atazanavir eller saquinavir, der er forstærket med ritonavir. Din læge kan overveje at give dig anden medicin eller ændre dosis af proteasehæmmerne. Fortæl det også til din læge, hvis du tager maraviroc.

- **Medicin til behandling af hepatitis C-virusinfektion:** Elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- **Medicin til nedsættelse af fedtindholdet i blodet (kaldet statiner):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Din læge vil kontrollere kolesterolindholdet og overveje at ændre din statindosis, hvis det er nødvendigt.

- **Medicin til behandling af kramper/krampeanfald (krampestillende medicin):** Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan nedsætte mængden af den krampestillende medicin i blodet. Carbamazepin kan nedsætte mængden af efavirenz, der er et af de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, i blodet. Din læge kan måske finde det nødvendigt at overveje at give dig et andet krampestillende lægemiddel.

- **Medicin til behandling af bakterieinfektioner,** herunder tuberkulose og aids-relaterede mykobakterier: clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Din læge kan finde det nødvendigt at ændre din dosis eller give dig et andet antibiotikum. Desuden kan lægen overveje at give dig en højere dosis efavirenz til behandling af din hiv-infektion.

- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (svampemiddel):** itraconazol eller posaconazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan nedsætte mængden af itraconazol eller posaconazol i blodet. Din læge kan finde det nødvendigt at overveje at give dig et andet svampemiddel.

- **Medicin til behandling af malaria:** atovaquon/proguanil eller artemether/lumefantrin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil eller artemether/lumefantrin i blodet.

- **Praziquantel**, medicin til behandling af parasitære ormeinfektioner.

- **Hormonal prævention, såsom p-piller, injiceret prævention (for eksempel Depo-Provera) eller præventivt implantat (for eksempel Implanon):** Du skal også anvende pålidelig barrierepræven tion (se *Graviditet og amning*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan forårsage, at hormonale præventionsmidler ikke virker så godt. Der er forekommet graviditeter hos kvinder, der tog efavirenz, en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-komponent, mens de anvendte et præventivt implantat, selvom det ikke er blevet fastslået, at behandlingen med efavirenz forårsagede, at præventionen svigtede.

- **Sertralin,** medicin til behandling af depression, fordi din læge kan finde det nødvendigt at ændre din sertralin-dosis.

- **Metamizol**, medicin til behandling af smerter og feber.

- **Bupropion,** medicin til behandling af depression eller til at hjælpe dig med at holde op med at ryge, fordi din læge kan finde det nødvendigt at ændre din bupropion-dosis.

- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumblokkere):** Når du begynder at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan din læge finde det nødvendigt at ændre din dosis af calciumblokkeren.

- **Medicin, der anvendes til at forhindre afstødning af transplanterede organer (også kaldet immunsuppresiva),** såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus. Når du begynder eller ophører med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, vil din læge nøje kontrollere niveauet af det immunsupprimerende lægemiddel i dit blod og vil måske justere dosis.

- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin, der anvendes til at hindre dannelse af blodpropper): Din læge kan finde det nødvendigt at ændre din dosis af warfarin eller acenocoumarol.

- **Ginkgo biloba-ekstrakt** (tempeltræ-ekstrakt, et naturlægemiddel).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og i 12 uger derefter. Din læge kan bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid, før du starter behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Hvis du kan blive gravid, mens du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, er det nødvendigt, at du bruger en pålidelig form for barrierepræven tion (f.eks. kondom) sammen med andre former for prævention, herunder P-piller eller andre hormonale præventionsmidler (f.eks. implantat, injektion). Efavirenz, som er et af de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan blive i blodet i et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør du

fortsætte med at tage præventive forholdsregler, som nævnt ovenfor, i 12 uger efter du er holdt op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Kontakt straks din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Hvis du er gravid, må du kun tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, hvis du og din læge beslutter, at det er klart nødvendigt.

Der er set alvorlige misdannelser hos fostre fra dyr og hos nyfødte børn, hvis mødre blev behandlet med efavirenz under graviditeten.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Hvis du har taget Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan under din graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelen ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Du må ikke amme under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
Indholdsstofferne i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan gå over i mælken og forårsage alvorlig skade på dit barn.

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan give svimmelhed, nedsat koncentrationsevne og døsighed. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig påvirket.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan indeholder natrium og laktose
Dette lægemiddel indeholder 7,5 mg natriummetabisulfit pr. tablet, som i sjældne tilfælde kan forårsage alvorlige overfølsomhedsreaktioner og bronkospasmer. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Hver dosis indeholder også 105,5 mg laktose pr. tablet. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Tag altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:
1 tablet om dagen taget gennem munden. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bør tages på tom mave (sædvanligvis defineret som 1 time før eller 2 timer efter et måltid), helst ved sengetid. Dette kan gøre nogle bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed) mindre generende. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skal synkes hele sammen med vand.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skal tages hver dag.

Hvis din læge beslutter at stoppe behandlingen med et af de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan du få efavirenz, emtricitabin og/eller tenofovirdisoproxil hver for sig eller sammen med anden medicin til behandling af din hiv-infektion.

Hvis du har taget for meget Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
Hvis du ved et uheld har taget for mange Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-tabletter, kan du have en forhøjet risiko for at opleve mulige bivirkninger med denne medicin (se punkt 4, *Bivirkninger*). Kontakt lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletemballagen med, så du let kan vise, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Det er vigtigt, at du ikke springer en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan over.

Hvis du – inden for 12 timer efter dosis normalt tages – kommer i tanker om, at du har glemt at tage en dosis, skal du tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.

Hvis det næsten allerede er tidspunktet (mindre end 12 timer før) din næste dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent, og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du kaster op (inden for en time efter du har taget Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan), bør du tage en ny tablet. Vent ikke til tidspunktet for din næste dosis. Du behøver ikke tage en ny tablet, hvis du kastede op mere end en time efter, du tog Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Hvis du holder op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Hold ikke op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uden at tale med din læge. Hvis du holder op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan det have alvorlig indvirkning på, hvordan du reagerer på fremtidig behandling. Hvis du holder op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, skal du kontakte din læge, før du begynder at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-tabletter igen. Lægen kan overveje at give dig de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hver for sig, hvis du har problemer, eller det er nødvendigt at justere din dosis.

Når din Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er ved at slippe op, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da mængden af virus kan begynde at stige, hvis medicinindtagelsen standses – selv i kort tid. Virus kan derved blive vanskeligere at behandle.

Hvis du både har hiv-infektion og hepatitis B, er det særligt vigtigt ikke at stoppe behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uden at tale med din læge først. Nogle patienter har fået taget blodprøver eller har symptomer, som viser, at deres hepatitis er forværret, efter de er holdt op med at tage emtricitabin eller tenofovirdisoproxil (to af de tre aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Hvis behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ophører, vil din læge muligvis foreslå, at du genoptager behandlingen af hepatitis B. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i 4 måneder efter ophør med behandlingen for at kontrollere, hvordan din lever fungerer. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af din hepatitis, hvilket kan være livstruende.

Bemærker du nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal du omgående oplyse din læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som du forbinder med hepatitis B-infektion.

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

4. Bivirkninger

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

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige alvorlige bivirkninger: Tal straks med lægen

– **Laktatacidose** (overskud af mælkesyre i blodet) er en sjælden (kan påvirke op til 1 ud af hver 1.000 patienter), men alvorlig bivirkning, som kan være livstruende. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktatacidose:
  - Dyb, hurtig vejrtrækning
  - Træthed
  - Kvalme, opkastning og mavesmerter

Hvis du tror, du kan have laktatacidose, skal du straks kontakte lægen.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

De følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 100 patienter):

- Allergisk reaktion (overfølsomhed) som kan medføre alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, se punkt 2)
- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- Vrede, selvmordstanker, mærkelige tanker, paranoia, ude af stand til at tænke klart, humørpåvirkning, se og høre ting som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer), selvmordsforsøg, personlighedsændring (psykoser), katatoni (en tilstand, hvor patienten ikke kan bevæge sig eller tale i et stykke tid)
- Mavesmerter fremkaldt af betændelse i bugspytkirtlen
- Glemsomhed, forvirring, krampeanfald, usammenhængende tale, rysten (tremor)
- Gulfarvning af hud eller øjne, kløe eller mavesmerter fremkaldt af betændelse i leveren
- Beskadigelse af de tubulære celler i nyrerne

Psykiske bivirkninger ud over de ovenfor nævnte omfatter vrangforestillinger og neuroser. Nogle patienter har begået selvmord. Disse problemer synes at forekomme oftere hos personer, der tidligere har haft en psykisk sygdom. Kontakt altid straks din læge, hvis du får disse symptomer.

Bivirkninger, som påvirker leveren: Hvis du også har en hepatitis B-virusinfektion, kan du komme ud for en forværring af din hepatitis efter behandlingsophør (se punkt 3).

De følgende bivirkninger er **sjældne** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 1.000 patienter):

- Leversvigt, som i nogle tilfælde medfører død eller levertransplantation. De fleste tilfælde forekom hos patienter, der allerede havde en leversygdom, men der har været nogle få indberetninger fra patienter uden allerede eksisterende leversygdom
- Nyrebetændelse, udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig
- Smerter i ryggen forårsaget af nyreproblemer inklusive nyresvigt. Din læge vil måske tage blodprøver for at se, om nyrerne fungerer ordentligt
- Kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter, som nogle gange resulterer i knoglebrud), som kan forekomme på grund af beskadigelse af de tubulære celler i nyrerne
- Fedtlever

Hvis du tror, at du kan have en af disse alvorlige bivirkninger, skal du tale med lægen.

Hyppigste bivirkninger

De følgende bivirkninger er **meget almindelige** (de kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter):

- Svimmelhed, hovedpine, diarré, kvalme, opkastning
- Udslæt (inklusive røde pletter eller skjolder, nogle gange med blærer og hævelse af huden), som kan være en allergisk reaktion
- Svaghedsfølelse

Prøver kan også vise:
- Nedsat indhold af fosfat i blodet
- Øget indhold af kreatinkinase i blodet som kan medføre muskelsmerter og -svaghed

Andre mulige bivirkninger

De følgende bivirkninger er **almindelige** (de kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- Allergiske reaktioner
- Koordinations- og balanceproblemer
- Føle sig bekymret eller nedtrykt
- Søvnbesvær, unormale drømme, koncentrationsbesvær, døsighed
- Smerter, mavesmerter
- Fordøjelsesproblemer som medfører ubehag efter måltider, oppustethed, øget luftafgang fra tarmen
- Appetitløshed
- Træthed
- Kløe
- Ændringer i hudfarve inklusive pletvis mørkfarvning af huden, ofte begyndende på hænder og fodsåler
- Tab af knoglemasse

Prøver kan også vise:
- Lavt antal hvide blodlegemer (et nedsat antal hvide blodlegemer kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner)
- Problemer med lever og bugspytkirtel
- Forhøjet indhold af fedtsyrer (triglycerider), bilirubin eller sukker i blodet

De følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 100 patienter):

- Nedbrydning af muskelvæv, muskelsmerter eller -svaghed
- Blodmangel (lavt antal røde blodlegemer)
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed), piben, ringen eller anden vedblivende støj i ørerne
- Sløret syn
- Kuldegysninger
- Brystforstørrelse hos mænd
- Nedsat sexlyst
- Ansigtsrødme
- Mundtørhed
- Øget appetit

Prøver kan også vise:

- Nedsat kalium i blodet
- Forhøjet kreatinin i blodet
- Proteiner i urinen
- Forhøjet kolesterol i blodet

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter, som nogle gange resulterer i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og nedsat kalium- eller fosfatniveau i blodet kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

De følgende bivirkninger er **sjældne** (de kan påvirke op til 1 ud af hver 1.000 patienter):

- Kløende udslæt på huden fremkaldt af en reaktion på sollys

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på emballagen efter (EXP).
Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Tabletbeholder med 30 tabletter: Noter datoen for tabletbeholderåbningen på etiketten og/eller pakningen på det angivne sted. Skal bruges inden for 60 dage efter anbrud.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden. Disse forholdsregler medvirker til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan indeholder:

- Aktive stoffer: efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Hver filmovertrukket Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).
- Øvrige indholdsstoffer i den filmovertrukne tablet: croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, lav-substitueret hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica, natriummetabisulfit (E223), laktosemonohydrat og rød jernoxid (E172).
- Dette lægemiddel indeholder natriummetabisulfit (E223) og laktose. Se punkt 2.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletovertrækket: gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), macrogol, poly(vinylalkohol), talkum, titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmovertrukne tabletter er lyserøde, kapselformede tabletter, på den ene side præget med 'M' og på den anden side 'TME'.

Medicinen fås i tabletbeholdere med tørremiddel mærket "MÅ IKKE SPISES" og 30 eller 90 filmovertrukne tabletter og i multipakninger med 90 filmovertrukne tabletter i 3 tabletbeholdere hver med 30 filmovertrukne tabletter.

Lægemidlet fås i blisterpakninger, som indeholder 30 og 90 tabletter, og i perforerede enkeltdosisblisterpakninger, som indeholder 30 x 1 og 90 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstiller
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungarn

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 590 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland
Viatris OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.