

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg natriummetabisulfid och 105,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett med fasad kant, cirka 21 × 11 mm, präglad med "M" på ena sidan och "TME" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan är en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Det är avsett för underhållsbehandling av virus-1 (hiv-1)-infekterade vuxna i åldern 18 år och äldre som har virologisk suppression till hiv-1 RNA-nivåer < 50 kopior/ml i mer än 3 månader med aktuell antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter får inte ha haft virologisk svikt med relevant tidigare antiretroviral behandling. Det ska även vara känt att det inte förekom virus med signifikant resistens mot någon av de i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tre ingående innehållsämnen före påbörjande av den första antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det visade värdet av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil bygger huvudsakligen på 48-veckorsdata från en klinisk studie där patienter som hade stabil virologisk suppression vid antiretroviral kombinationsbehandling övergick till efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se avsnitt 5.1). Data saknas från kliniska studier med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på tidigare obehandlade eller tungt förbehandlade patienter.

Inga data finns tillgängliga som stödjer behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan är en tablett som tas oralt en gång dagligen.

Om en patient missar en dos av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, skall patienten ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, skall patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan, skall en ny tablett tas. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter att ha tagit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan behöver han/hon inte ta ännu en dos.

Det rekommenderas att Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tas på fastande mage då föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 4.8). För att förbättra toleransen av efavirenz vad gäller centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).

Det är troligt att koncentrationen av tenofovir (AUC) blir ungefär 30 % lägre efter behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan på fastande mage, jämfört med då tenofovirdisoproxil som enskild komponent tagits tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Det finns inga data vad gäller den kliniska tolkningen av den minskade farmakokinetiska exponeringen tillgängliga. Hos patienter med virologisk suppression kan den kliniska betydelsen av denna sänkning förväntas vara begränsad (se avsnitt 5.1).

Då det indikeras att behandlingen med ett av innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bör avbrytas eller då dosjusteringar krävs, finns de enskilda innehållsämnen efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil tillgängliga. Se respektive produktresumé för läkemedel.

Om behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan avslutas, bör den långa halveringstiden för efavirenz tas i åtanke (se avsnitt 5.2) samt lång intracellulär halveringstid för tenofovir och emtricitabin. På grund av att dessa parametrar varierar från patient till patient och risk för resistensutveckling, bör hiv-behandlingsriktlinjer konsulteras och orsaken till utsättandet av läkemedlet beaktas.

Dos Anpassning: Om Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan det övervägas att ge ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan bör ges med försiktighet till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan rekommenderas inte för patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion behöver justering av dosintervallet av emtricitabin och tenofovirdisoproxil vilket inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken hos efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med mild leversjukdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klass A) kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Patienter ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar, speciellt avseende centralnervösa symtom relaterade till efavirenz (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sätts ut hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion, ska dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil för barn under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan-tabletter skall sväljas hela tillsammans med vatten, en gång dagligen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Gravt nedsatt leverfunktion (CPT, klass C) (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin). Konkurrens om cytokrom P450 (CYP) 3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med vorikonazol. Efavirenz minskar vorikonazols plasmakoncentration signifikant medan vorikonazol ökar efavirenz plasmakoncentration signifikant. Eftersom Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan är en fast doskombination kan inte dosen av efavirenz ändras (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Administrering till patienter med:

- en familjehistoria av plötslig död eller medfödd förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogram, eller som har något annat kliniskt tillstånd som är känt för att förlänga QTc-intervallet.
- en historia med symtomatiska hjärtarytmier, kliniskt relevant bradykardi eller hjärtsvikt med minskad slagvolym från vänster kammare.
- svåra störningar i elektrolytbalans, t.ex. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (proarytmika).

Dessa läkemedel inkluderar:

- antiarytmika klass IA och III
- neuroleptika, antidepressiva medel
- vissa antibiotika inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, och antimykotika av imidazol- och triazoltyp
- vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- vissa antimalariamedel
- metadon (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med andra läkemedel

Eftersom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil är en fast doskombination ska den inte ges samtidigt med andra läkemedel innehållande de ingående innehållsämnen emtricitabin eller tenofoviridisoproxil. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). På grund av likheter med emtricitabin ska efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil inte ges samtidigt med andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte ges samtidigt med adefovir dipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid.

Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte då didanosinexponering signifikant ökar efter samtidig administrering med tenofoviridisoproxil, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktosacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.

Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och sofosbuvir/velpatasvir rekommenderas inte då plasmakoncentrationen av velpatasvir förväntas minska efter samtidig administrering med efavirenz vilket leder till nedsatt terapeutisk effekt av sofosbuvir/velpatasvir (se avsnitt 4.5).

Inga data finns tillgängliga gällande säkerhet och effekt av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Samtidig användning av extrakt av Ginkgo biloba rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Byte från en PI-baserad antiretroviral behandling

Tillgängliga data tyder för närvarande på en trend att byte till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter som genomgår en PI-baserad antiretroviral behandling kan leda till ett sämre svar på behandlingen (se avsnitt 5.1). Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på ökning i virusmängd och biverkningar, eftersom säkerhetsprofilen för efavirenz skiljer sig från den för proteashämmare.

Opportunistiska infektioner

Patienter som får efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer från hiv-infektion. Därför ska dessa patienter kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Överföring av hiv

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Påverkan av föda

Administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz (se avsnitt 5.2) och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggående.

Leversjukdom

Farmakokinetik, säkerhet och effekt för efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av omfattande CYP-medierad metabolism av efavirenz måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Labtester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsterapi (CART) en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom eller om bestående förhöjda serumtransaminasvärden på mer än 5 gånger normalvärdets övre gräns föreligger, krävs att fördelarna med fortsatt behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil vägs mot de potentiella riskerna för signifikant levertoxicitet. Hos sådana patienter ska man överväga om behandlingen ska avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med andra läkemedel, vilka associeras med levertoxicitet, rekommenderas också övervakning av leverenzymerna.

Leverpåverkan

Rapporter om leversvikt efter godkännande gällde även patienter utan tidigare existerande leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer (se avsnitt 4.8). Övervakning av leverenzymerna ska övervägas för alla patienter oberoende av tidigare existerande leverdysfunktion eller andra riskfaktorer.

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B (HBV)- eller C-virus (HCV)

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med CART löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Läkare ska hänvisas till aktuella riktlinjer för hiv-behandling för optimal behandling av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV).

Om patienten samtidigt får antiviral terapi för hepatit B eller C, se även produktresumén för dessa läkemedel.

Säkerhet och effekt hos efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil för behandling av kronisk HBV-infektion har inte studerats. I farmakodynamiska studier har det visats att emtricitabin och tenofovir, var för sig och i kombination, är aktiva mot HBV (se avsnitt 5.1). Begränsad klinisk erfarenhet tyder på att emtricitabin och tenofoviridisoproxil har anti-HBV-aktivitet när de används i antiretroviral kombinationsterapi för kontroll av hiv-infektion. Utsättande av behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller under åtminstone fyra månader efter avslutad behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom exacerbationer av hepatit efter utsatt behandling kan leda till leverdekomensation.

QTc-förlängning

QTc-förlängning har observerats vid användning av efavirenz (se avsnitt 4.5 och 5.1). För patienter med ökad risk för torsade de pointes eller som får läkemedel med känd risk för torsade de pointes bör alternativ till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil övervägas.

Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar löpa större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar, psykosliknande beteende och katatoni. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådås att genast kontakta sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömkärlighet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier. Yrsel har också observerats i kliniska studier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Huvudvärk har rapporterats i kliniska studier med emtricitabin (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första två till fyra veckorna. Patienterna bör informeras att om dessa uppträder är det sannolikt att en förbättring av dessa vanliga symtom sker vid fortsatt behandling. De förutsäger inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall

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

Nedsatt njurfunktion

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte för patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion behöver dosjustering av emtricitabin och tenofoviridisoproxil, som inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2). Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör undvikas om patienten samtidigt får eller nyligen genomgått behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Om samtidig användning med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och något nefrotoxiskt läkemedel (t.ex. aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir, interleukin2) är oundvikligt, bör njurfunktionen övervakas en gång i veckan (se avsnitt 4.5).

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofoviridisoproxil och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofoviridisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla patienter innan behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil sätts in och att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) övervakas efter två till fyra veckors behandling, efter tre månaders behandling och därefter var tredje till var sjätte månad hos patienter utan renala riskfaktorer. Hos patienter som har haft nedsatt njurfunktion eller som löper risk att utveckla nedsatt njurfunktion krävs tätare övervakning av njurfunktionen.

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min hos patienter som får efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Eftersom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil är en kombinationsprodukt och dosintervallet för de enskilda innehållsämnen inte kan justeras, måste behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil avbrytas hos patienter som har en bekräftad kreatininclearancesänkning till < 50 ml/min eller serumfosfatsänkning till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bör också övervägas att avbryta behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Då det indikeras att behandlingen med ett av innehållsämnen i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör avbrytas eller då dosjusteringar krävs, finns de enskilda innehållsämnen efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil tillgängliga.

Effekter på skelettet

I en 144-veckors kontrollerad klinisk studie, som jämförde tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala medel, observerades små minskningar av skelettets mineraltäthet i höften och i ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningarna av mineraltätheten i ryggraden och förändringarna i benbiomarkörer från utgångsvärdet var signifikant större vid vecka 144 hos den grupp som fick tenofoviridisoproxil. Minskningarna av skelettets mineraltäthet i höften var signifikant större i den här gruppen fram till vecka 96. Under de 144 veckorna förelåg emellertid ingen ökad risk för frakturer och inga tecken på kliniskt relevanta skelettabnormiteter.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en bostrad proteashämmare. Alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

Skelettabnormiteter (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) kan vara associerade med proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8). Om skelettabnormitet misstänks bör lämplig specialist konsulteras.

Hudreaktioner

Milda till måttliga hudutslag har rapporterats för de enskilda innehållsämnen i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Utslagen som associeras med efavirenz försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra toleransen och påskynda tillbakagång av utslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1 % av de patienter som behandlats med efavirenz (se avsnitt 4.8). Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1 %. Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinne-engagemang eller feber. Erfarenheten av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med andra antiretrovirala läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till patienter som har haft en livshotande kutan reaktion (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom) efter behandling med en NNRTI.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg

för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros

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

Patienter med hiv1 mutationsstammar

Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör undvikas hos patienter som har hiv1-stammar med K65R-, M184V/I- eller K103N-mutationen (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Äldre

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iakttas vid behandling av äldre patienter med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 7,5 mg natriummetabisulfid per dos vilket i sällsynta fall orsakar överkänslighetsreaktioner och bronkospasm. Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Varje dos innehåller dessutom 105,5 mg laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan är en fast kombinationsprodukt ska den inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller innehållsämnen emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). På grund av likheter med emtricitabin ska efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil inte ges samtidigt med andra cytidinanaloger såsom lamivudin. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ska inte ges samtidigt med adefovir dipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som metaboliseras via dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, men hämning har också observerats *in vitro* och nettoeffekten av samtidig administrering med substrat för dessa enzymer är inte fastställd (se avsnitt 5.2).

Exponeringen för efavirenz kan vara ökad när det ges med läkemedel (t.ex. ritonavir) eller föda (t.ex. grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Substanser eller växtbaserade läkemedel (t.ex. extrakt av Ginkgo biloba och Johannesört) som inducerar dessa enzymer kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av Johannesört är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av extrakt av Ginkgo biloba rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

In vitro- och farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att möjligheten för CYP-medierad interaktion mellan emtricitabin och tenofovirdisoproxil med andra läkemedel är liten.

Cannabinoidtestinteraktion

Efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats med några screeninganalyser hos icke-infekterade försökspersoner och hiv-infekterade patienter som fått efavirenz. I sådana fall rekommenderas bekräftande tester med en mer specifik metod som gaskromatografi/masspektrometri.

Kontraindikationer vid samtidig användning

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

Vorikonazol: Samtidig administrering med standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad. Eftersom efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil är en fast doskombinationsprodukt, kan inte dosen av efavirenz ändras. Därmed ska inte vorikonazol och efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil ges samtidigt (se avsnitt 4.3 och tabell 1).

Johannesört (Hypericum perforatum): Samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil och växtbaserade läkemedel innehållande Johannesört är kontraindicerad. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan minska vid samtidig användning av Johannesört. Detta beror på att Johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder Johannesört, avbryt behandlingen med Johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavirensnivåer. Efavirensnivåerna kan öka när användningen av Johannesört upphör. Den inducerande effekten av Johannesört kan kvarstå i minst 2 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

QT-förlängande läkemedel: efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet och kan leda till torsade de pointes, såsom: antiarytmika klass IA och III, neuroleptika och antidepressiva medel, vissa antibiotika inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, och antimykotika av imidazol- och triazoltyp, vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, vissa antimalariamedel och metadon (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling rekommenderas inte

Atanzavir/ritonavir: Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera samtidig administrering av atanzavir/ritonavir och efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Därmed kan inte samtidig administrering av atanzavir/ritonavir och efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas (se tabell 1).

Didanosin: Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Sofosbuvir/velpatasvir: Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och sofosbuvir/velpatasvir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Läkemedel med renal utsöndring: Eftersom emtricitabin och tenofovir huvudsakligen utsöndras via njurarna, kan samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och läkemedel som påverkar njurfunktionen eller som konkurrerar om aktiv tubulär sekretion, leda till en ökning av plasmakoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet.

Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör undvikas om patienten samtidigt får eller nyligen genomgått behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel är, men begränsas inte till, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin2 (se avsnitt 4.4).

Andra interaktioner

Interaktioner mellan efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller dess enskilda innehållsämnen och andra läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som ”↑”, minskning som ”↓”, oförändrat som ”↔”, två gånger dagligen som ”b.i.d.”, en gång dagligen som ”q.d.” och en gång var åttonde timme som ”q8h”). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parentes.

Tabell 1: Interaktioner mellan efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil eller dess enskilda innehållsämnen och andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTIINFEKTIONSMEDEL		
HIV-antivirala medel		
Proteashämmare		
Atazanavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10) Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och tenofovir resulterade i ökad exponering för tenofovir. Högre koncentrationer av tenofovir kan förstärka tenofovirrelaterade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil rekommenderas inte.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., samtliga administreras med mat)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 % till ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 till ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 till ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., samtliga administreras med mat)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % till ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/ ** (↓ 5 % till ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 till ↑ 49) (induktion av CYP3A4) * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. Kvällstid utan efavirenz. Denna minskning av atazanavir C _{min} kan ha en negativ inverkan på effekten av atazanavir. ** baserat på historisk jämförelse. Samtidig administrering av efavirenz och atazanavir/ritonavir rekommenderas inte.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * lägre doser än rekommenderat: liknande fynd förväntas med rekommenderade doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (induktion av CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4-hämning)	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i kombination darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimal darunavir C _{min} . Om efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil skall användas i kombination med darunavir/ritonavir bör doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Darunavir/ritonavir bör användas med försiktighet i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Se raden för ritonavir nedan. Övervakning av njurfunktion kan indikeras, i synnerhet hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar något nefrotoxiskt läkemedel.
Darunavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.) * lägre dos än rekommenderat	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabine	Interaktion har ej studerats. Baserat på olika eliminationsvägar förväntas ingen interaktion.	
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner.	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och fosamprenavir/ritonavir kan administreras samtidigt utan någon dosjustering. Se raden för ritonavir nedan.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 till ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % En liknande minskning av exponeringar av indinavir observerades när indinavir 1 000 mg q8h gavs med efavirenz 600 mg q.d. (induktion av CYP3A4). Se avsnittet om ritonavir nedan för samtidig administrering av efavirenz med lågdos ritonavir och en proteashämmare.	Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera dosering av indinavir vid samtidig dosering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Även om den kliniska betydelsen av minskade indinavirkoncentrationer inte har fastställts, bör omfattningen av de observerade farmakokinetiska interaktionerna tas i beaktande vid beslut om dosering som innehåller både efavirenz, ett av innehållsämnen i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och indinavir.

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavir/tenofoviridisoproxil (800 mg q8h/300 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66) Högre koncentrationer av tenofovir kan förstärka tenofovirrelaterade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera dosering av lopinavir/ritonavir vid samtidig dosering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte.
Lopinavir/ritonavir i mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz	Betydande minskning av lopinavirexponering nödvändiggör dosjustering av lopinavir/ritonavir. Vid samtidig behandling med efavirenz och två NRTI-preparat, gav 533/133 mg lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) två gånger dagligen liknande plasmakoncentration av lopinavir jämfört med lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz (historiska data).	
Lopinavir/ritonavir-tabletter/efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30–40 %	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
(500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinavirkoncentrationer: jämförbara med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz. Dosjustering av lopinavir/ritonavir är nödvändigt vid administrering med efavirenz. Se avsnittet om ritonavir nedan för samtidig administrering av efavirenz med lågdos ritonavir och en proteashämmare.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonavir: Morgon-AUC: ↑ 18 % (↑ 6 till ↑ 33) Kvälls-AUC: ↔ Morgon-C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 till ↑ 38) Kvälls-C _{max} : ↔ Morgon-C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 till ↑ 86) Kvälls-C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 till ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 till ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 till ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 till ↑ 46) (hämmning av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen, tolererades inte kombinationen väl (till exempel uppstod yrsel, illamående, paraesthesi och ökade leverenzymmer). Det saknas tillräckligt med data om tolerans av efavirenz med lågdos ritonavir (100 mg en eller två gånger dagligen).	Samtidig administrering av ritonavir med doser på 600 mg och efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte. Vid administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med lågdos ritonavir bör möjligheten för ökad förekomst av efavirenzrelaterade biverkningar beaktas på grund av eventuell farmakokinetisk interaktion.
Ritonavir/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Ritonavir/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion har ej studerats. Se avsnittet om ritonavir ovan för samtidig administrering av efavirenz med lågdos ritonavir och en proteashämmare.	Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera dosering av saquinavir/ritonavir vid samtidig dosering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Saquinavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil	Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och ritonavir med ökad dos saquinavir ledde inte till några kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner.	soproxil. Samtidig administrering av saquinavir/ritonavir och efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte. Det är inte rekommenderat att använda efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i kombination med saquinavir som enda proteashämmare.
Saquinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
CCR5-antagonist		
Maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 till ↓ 62) Koncentrationer av efavirenz inte uppmätta, ingen effekt förväntad.	Se Produktresumé för läkemedel som innehåller komponenten maravirok.
Maravirok/tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentrationer av tenofovir inte uppmätta, ingen effekt förväntad.	
Maravirok/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Integras strängöverföringshämmare		
Raltegravir/efavirenz (400 mg engångsdos/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och raltegravir kan administreras samtidigt utan någon dosjustering.
Raltegravir/tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mekanismen för interaktion okänd) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegravir/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte genomförts med efavirenz och NRTI på annat än lamivudin, zidovudin och tenofoviridisoproxil. Kliniskt betydande interaktioner har inte hittats och förväntas inte eftersom NRTI metaboliseras via en annan metod än efavirenz och är osannolikt att konkurrera om samma metaboliserande enzymer och eliminationsvägar.	På grund av likheter mellan lamivudin och emtricitabin, en komponent i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, ska efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil inte ges samtidigt med lamivudin (se avsnitt 4.4).
NNRTI/efavirenz	Interaktion har ej studerats.	Eftersom två NNRTI inte visade sig vara gynnsamt gällande effektivitet och säkerhet, rekommenderas inte samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med andra NNRTI.
Didanosin/tenofoviridisoproxil	Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin med en dos på 400 mg dagligen har förknippats med en signifikant minskning i antalet CD4-celler, möjligen på grund av en intracellulär interaktion som ökar fosforyleras (ds. aktivt) didanosin. En minskad dosering av 250 mg didanosin som administreras samtidigt som en behandling med tenofoviridisoproxil har förknippats med rapporter om höga frekvenser av virologisk svikt i flera testade kombinationer.	Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Didanosin/efavirenz	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Didanosin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Virushämmande medel för hepatit C		
Boceprevir/efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A-induktion – effekt på boceprevir) *0–8 timmar Ingen effekt (↔) motsvarar en minskning i uppskattat medelvärde av kvoten på ≤ 20 % eller en ökning i uppskattat medelvärde av kvoten på ≤ 25 %.	Dalkoncentrationen av boceprevir minskade vid samtidig administrering med efavirenz, en komponent i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Det kliniska resultatet av denna observerade minskning av boceprevirs dalkoncentrationer har inte utvärderats direkt.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/ 400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 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 till ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen av tenofovir kan potentiellt leda till biverkningar med tenofoviridisoproxilfumarat, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/ 100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 till ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 till ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 till ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 till ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 till ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 till ↑ 143)	Samtidigt administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och sofosbuvir/velpatasvir förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och sofosbuvir/velpatasvir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 to ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och sofosbuvir kan administreras samtidigt utan någon dosjustering.

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Simeprevir/efavirenz (150 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 till ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 till ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 till ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en minskning i uppskattat medelvärde av kvoten på ≤ 20 % eller en ökning i uppskattat medelvärde av kvoten på ≤ 25 %. (induktion av CYP3A4)	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz, en komponent i efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil, resulterade i en signifikant minskning av plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A-induktion av efavirenz, vilket kan resultera i förlorad behandlingseffekt från simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil rekommenderas inte.
Simeprevir/emtricitabin	Interaktion har ej studerats. Kliniskt betydande interaktioner förväntas inte eftersom simeprevir och emtricitabin elimineras via olika vägar.	
Simeprevir/tenofovirdisoproxil (150 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en minskning i uppskattat medelvärde av kvoten på ≤ 20 % eller en ökning i uppskattat medelvärde av kvoten på ≤ 25 %.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Antibiotika		
Klaritromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 till ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroximetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 till ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 till ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 till ↑ 19) (induktion av CYP3A4) Utslag utvecklades hos 46 % av icke-infekterade frivilliga som får efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåerna av klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t.ex. azitromycin) kan övervägas. Andra makrolida antibiotika, såsom erytromycin, har inte studerats i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil.
Klaritromycin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Klaritromycin/tenofovirdisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Medel mot mykobakterier		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 till ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 till ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 till ↑ 1) (induktion av CYP3A4)	Den dagliga dosen av rifabutin bör ökas med 50 % vid administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil. Överväg att dubblera dosen rifabutin i doseringar där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats på ett adekvat sätt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas när denna dosjustering genomförs (se avsnitt 5.2).
Rifabutin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Rifabutin/tenofovirdisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 till ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) (induktion av CYP3A4 och CYP2B6)	När efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil tas med rifampicin av patienter som väger 50 kg eller mer, kan ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) efavirenz medföra exponering som är jämförbar med en daglig dos av efavirenz på 600 mg vid administrering utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats på ett adekvat sätt.
Rifampicin/tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Rifampicin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas när denna dosjustering genomförs (se avsnitt 5.2). Dosjustering av rifampicin rekommenderas ej vid samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil.
Antimykotiska medel		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 till ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 till ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 till ↓ 58) (minskning av itrakonazolkoncentrationer: induktion av CYP3A4) Hydroxyittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 till ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 till ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Eftersom inga dosrekommendationer kan göras för itrakonazol vid administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil bör en alternativ behandling av svampinfektion övervägas.
Itrakonazol/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Itrakonazol/tenofovirdisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Posakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (induktion av UDP-G)	Samtidig användning av posakonazol och efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil bör undvikas såvida inte fördelarna för patienten överväger risken.
Posakonazol/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Posakonazol/tenofovirdisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism) Samtidig administrering med standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).	Eftersom efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil är en fast doskombination, kan inte dosen av efavirenz ändras. Därmed ska inte vorikonazol och efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi soproxil ges samtidigt.
Vorikonazol/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Vorikonazol/tenofovirdisoproxil	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Antimalariamedel		
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser med 4 tabletter i vardera över 3 dagar/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (induktion av CYP3A4)	Eftersom minskade koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i minskad effekt hos antimalariamedlet, rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil- och artemeter/lumefantrin-tabletter.
Artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Artemeter/lumefantrin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/efavirenz (250/100 mg engångsdos/600 mg q.d.)	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 till ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 till ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 till ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig administrering av atovakvon/proguanil och efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör.
Atovakvon och proguanilhydroklorid/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 till ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 till ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 till ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 till ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 till ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 till ↓ 53) (minskning av karbamazepinkoncentrationer: (induktion av CYP3A4; minskning av efavirenzkoncentrationer: induktion av CYP3A4 och CYP2B6) Samtidig administrering med högre doser av antingen efavirenz eller karbamazepin har inte studerats.	Inga dosrekommendationer kan göras för efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med karbamazepin. Alternativ anti epileptika bör övervägas. Plasmanivåerna av karbamazepin bör följas regelbundet.
Karbamazepin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Karbamazepin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Fenytoin, fenobarbital och andra anti epileptika som är substrat för CYP-isozymer.	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil har inte studerats. Det finns en potentiell risk för minskning eller ökning av plasmakoncentrationerna av fenytoin, fenobarbital och andra anti epileptika som är substrat för CYP-isozymer med efavirenz.	Vid samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och anti epileptika, som är ett substrat för CYP-isozymer bör nivåerna hos anti epileptika övervakas regelbundet.
Valproinsyra/efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ingen kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för efavirenz. Begränsade data tyder på att ingen kliniskt betydande effekt finns på farmakokinetiken för valproinsyra.	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och valproinsyra kan administreras samtidigt utan någon dosjustering. Patienter bör övervakas med avseende på krampanfall.
Valproinsyra/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Valproinsyra/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion har ej studerats. Kliniskt betydande interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin är uteslutande eliminerade oförändrade i urinen och är osannolika att konkurrera om samma metaboliserande enzymer och eliminationsvägar som efavirenz.	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och vigabatrin eller gabapentin kan administreras samtidigt utan någon dosjustering.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Vigabatrin/tenofoviridisoproxil Gabapentin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interaktion har ej studerats. Plasmakoncentrationer och effekter av warfarin eller acenokumarol kan potentiellt ökas eller minskas av efavirenz.	Dosjustering av warfarin eller acenokumarol kan behövas vid administrering i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.
ANTIDEPRESSIVA MEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat)		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 till ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 till ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 till ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 till ↑ 16) C _{min} : ↔ (induktion av CYP3A4)	Vid samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör ökningen av sertralindosen anpassas utifrån kliniskt svar.
Sertralin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Sertralin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och paroxetin kan administreras samtidigt utan någon dosjustering.
Paroxetin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Paroxetin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion har ej studerats. Eftersom fluoxetin har en likartad metabolisk profil som den för paroxetin, dvs. en starkt hämmande effekt på CYP2D6, kan en liknande brist på interaktion förväntas för fluoxetin.	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och fluoxetin kan administreras samtidigt utan någon dosjustering.
Fluoxetin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Fluoxetin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Norepinefrin- och dopaminåterupptagshämmare		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeldos (fördröjd frisättning)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 till ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 till ↑ 80) (induktion av CYP2B6)	Ökningar av bupropiondosen bör anpassas utifrån kliniskt svar, men den högsta rekommenderade dosen av bupropion ska inte överskridas. Inga dosjusteringar är nödvändiga för efavirenz.
Bupropion/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Bupropion/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
Kalciumantagonister		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 till ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 till ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 till ↓ 75) Desacetyl-diltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 till ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 till ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 till ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 till ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 till ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 till ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 26) (induktion av CYP3A4) Ökningen av de farmakokinetiska parametrarna i efavirenz anses inte ha någon klinisk signifikans.	Dosjusteringar av diltiazem vid samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör anpassas efter kliniskt svar (se Produktresumé för diltiazem).
Diltiazem/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Diltiazem/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil har inte studerats. Vid samtidig administrering av efavirenz och en kalciumantagonist som är substrat för CYP3A4-enzym finns en risk för minskning av plasmakoncentrationerna av kalciumantagonisten.	Dosjusteringar av kalciumantagonister vid samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil bör anpassas efter kliniskt svar (se Produktresumé för kalciumantagonisten).
LIPIDSÄNKANDE LÄKEMEDEL		
HMG Co-A-reduktashämmare		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 till ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 till ↓ 26) 2-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 till ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 till ↓ 23) 4-hydroxiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 till ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 till ↓ 51) Totalt aktiva HMG Co-A reduktashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 till ↓ 26)	Kolesterolnivåerna bör följas regelbundet. Dosjusteringar av atorvastatin kan behövas vid administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se Produktresumé för atorvastatin).
Atorvastatin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Atorvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 till ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 till ↑ 12)	Kolesterolnivåerna bör följas regelbundet. Dosjusteringar av pravastatin kan behövas vid administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se Produktresumé för pravastatin).
Pravastatin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Pravastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 till ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 till ↓ 79) Simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 till ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 till ↓ 58) Totalt aktiva HMG Co-A reductashämmare: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 till ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 till ↓ 78) (induktion av CYP3A4) Samtidig administrering av efavirenz och atorvastatin, pravastatin eller simvastatin hade ingen effekt på AUC- eller C _{max} -värdena för efavirenz.	Kolesterolnivåerna bör följas regelbundet. Dosjusteringar av simvastatin kan behövas vid administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se Produktresumé för simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Simvastatin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion har ej studerats. Rosuvastatin utsöndras i stort sett oförändrat via avföring. Således förväntas ingen interaktion med efavirenz.	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och rosuvastatin kan administreras samtidigt utan någon dosjustering.
Rosuvastatin/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Rosuvastatin/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
HORMONELLA PREVENTIVMEDEL		
Oral: Etinylöstradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 till ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 till ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) Efavirenz: ingen kliniskt betydande interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa effekter är inte känd.	Utöver hormonella preventivmedel måste en pålitlig barriärpreventivmetod användas (se avsnitt 4.6).

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Etinylöstradiol/tenofoviridisoproxil (-/300 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestim/etinylöstradiol/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. engångsdos DMPA)	Under en 3 månader lång interaktionsstudie hittades inga betydande skillnader i de farmakokinetiska parametrarna för MPA mellan patienter som fick antiretroviral behandling där efavirenz ingick och patienter som inte fick antiretroviral behandling. Liknande resultat hittades av andra prövare, även om MPA-plasmanivåerna var mer varierande i den andra studien. I båda studierna förblev plasmalogestronnivåerna för patienter som fick efavirenz och DMPA låga i överensstämmelse med suppression av ägglossning.	På grund av den begränsade information som finns tillgänglig måste en pålitlig barriärpreventivmetod utöver hormonella preventivmedel användas (se avsnitt 4.6).
DMPA/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
DMPA/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Interaktion har ej studerats. Minskad exponering av etonogestrel kan förväntas (induktion av CYP3A4). Efter godkännande har det förekommit enstaka rapporter om utebliven antikonception med etonogestrel hos patienter som exponerats för efavirenz.	Utöver hormonella preventivmedel måste en pålitlig barriärpreventivmetod användas (se avsnitt 4.6).
Etonogestrel/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
IMMUNSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Immunsuppressiva läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz.	Interaktion har ej studerats. ↓ exponering av det immunsuppressiva läkemedlet kan förväntas (induktion av CYP3A4). Dessa immunsuppressiva läkemedel förväntas inte påverka exponeringen av efavirenz.	Dosjustering av det immunsuppressiva läkemedlet kan behövas. Noggrann övervakning av koncentrationerna hos det immunsuppressiva läkemedlet i minst två veckor (tills stabila koncentrationer uppås) rekommenderas när behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil påbörjas eller avslutas.
Takrolimus/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (0,1 mg/ kg q.d./ 200 mg/300 mg q.d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviridisoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDER		
Metadon/efavirenz (35–100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 till ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 till ↓ 59) (induktion av CYP3A4) I en studie av hiv-infekterade intravenösa narkomaner resulterade samtidig administrering av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinens. Metadondosen ökades i genomsnitt med 22 % för att lindra abstinenssymptom.	Samtidig användning med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska undvikas på grund av risken för QTc-förlängning (se avsnitt 4.3).
Metadon/tenofoviridisoproxil (40–110 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	

Läkemedel efter terapeutiska områden	Effekter på läkemedelsnivåer Genomsnittlig procentuell förändring av AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendationer angående samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxi (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner.	Trots minskad buprenorfinexponering uppvisade inga patienter abstinenssymptom. Dosjustering av buprenorfin kanske inte behövs vid administrering i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.
Buprenorfin/naloxon/emtricitabin	Interaktion har ej studerats.	
Buprenorfin/naloxon/tenofoviridisoproxil	Interaktion har ej studerats.	

¹ Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

Studier gjorda med andra läkemedel

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när efavirenz gavs samtidigt med azitromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, nelfinavir, zidovudin, syrabindande medel med aluminium/magnesiumhydroxid, famotidin eller flukonazol. Potentialen för interaktioner mellan efavirenz och andra azol-antimykotiska medel, såsom ketokonazol har inte studerats.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när emtricitabin gavs samtidigt med stavudin, zidovudin eller famciklovir. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när tenofoviridisoproxil gavs samtidigt med emtricitabin, nelfinavir eller ribavirin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor (se nedan och avsnitt 5.3)

Graviditet bör undvikas hos kvinnor som får efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil sätts in.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt 4.5) vid pågående behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. På grund av den långa halveringstiden för efavirenz rekommenderas användning av lämpliga antikonceptionsmedel 12 veckor efter att man har avslutat behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Graviditet

Efavirenz: Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrörsdefekt, inklusive meningomyelocele, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrörsdefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den

gemensamma nämnaren är inte känd. Eftersom neuralrörsdefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter (APR), avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret (APR, Antiretroviral Pregnancy Registry). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz som i hiv-negativ kontrollgrupp. Incidensen av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5 -1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster från efavirenzbehandlade apor (se avsnitt 5.3).

Emtricitabin och tenofoviridisoproxil: En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Amning

Det har visats att efavirenz, emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av efavirenz, emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Efavirenz/emtricitabin/tenofovir ska därför inte användas under amning.

Generellt sett, bör hiv-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Yrsel har dock rapporterats vid användandet av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Efavirenz kan också orsaka nedsatt koncentrationsförmåga och/eller somnolens. Patienter bör instrueras att de bör undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller handha maskiner om de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil har studerats hos 460 patienter antingen i form av den fasta kombinationstabletten efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (studie AI266073) eller i form av vart och ett av innehållsämnen (studie GS-01-934). Biverkningarna överensstämde generellt med dem som sågs i tidigare studier med de enskilda innehållsämnen. De oftast rapporterade biverkningarna med åtminstone möjligt samband med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter som behandlades i upp till 48 veckor i studie

AI266073 var psykiska störningar (16 %), störningar i centrala och perifera nervsystemet (13 %) och störningar i magtarmkanalen (7 %).

Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme; neuropsykiatriska biverkningar (däribland svår depression, död genom självmord, psykosliknande beteende, epileptiska anfall); svår leverpåverkan; pankreatit och laktacidosis (ibland dödliga) har rapporterats.

Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och mindre vanliga fall av proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) som ibland leder till skelettanomalier (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) har också rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

Utsättning av behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit (se avsnitt 4.4).

Administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Förteckning i tabellform av biverkningar

Biverkningarna från kliniska studier och erfarenheter efter godkännandet med efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil och de enskilda innehållsämnen i efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil vid antiretroviral kombinationsbehandling redovisas i tabell 2 enligt organsystem, frekvens och det innehållsämne/de innehållsämnen i efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil till vilka biverkningarna kan hänföras. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$).

Allvarliga biverkningar associerade med användning av efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil: Biverkningar med åtminstone möjligt samband med efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil som rapporterades i studie AI266073 (över 48 veckor; n=203) och som inte har associerats med någon av de enskilda innehållsämnen i efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil var:

- Vanliga: – anorexi
- Mindre vanliga: – muntorrhet
– osammanhängande tal
– aptitökning
– minskad libido
– myalgi

Tabell 2: Biverkningar associerade med efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil listade efter det innehållsämne/de innehållsämnen i efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil till vilka biverkningarna kan hänföras

	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>			
Vanliga		neutropeni	
Ovanliga		anemi ¹	
<i>Immunsystemet:</i>			
Vanliga		allergisk reaktion	
Ovanliga	överkänslighet		

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil			
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Metabolism och nutrition:</i>			
Mycket vanliga			hypofosfatemi ²
Vanliga	hypertriglyceridemi ³	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Ovanliga	hyperkolesterolemi ³		hypokalemi ²
Sällsynta			laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>			
Vanliga	depression (svåra hos 1,6 %) ³ , ångest ³ , onormala drömmar ³ , sömnlöshet ³	onormala drömmar, sömnlöshet	
Ovanliga	självordsförsök ³ , självmordstankar ³ , psykos ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallucination ³ , eufori ³ , affektlabilitet ³ , förvirring ³ , aggression ³ , katatoni ³		
Sällsynta	fullbordat självmord ^{3,4} , vanföreställningar ^{3,4} , neuroser ^{3,4}		
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>			
Mycket vanliga		huvudvärk	yrsel
Vanliga	cerebellära koordinations- och balansrubbningar ³ , somnolens (2,0 %) ³ , huvudvärk (5,7 %) ³ , uppmärksamhetsstörning (3,6 %) ³ , yrsel (8,5 %) ³	yrsel	huvudvärk
Ovanliga	krampanfall ³ , amnesi ³ , onormalt tänkande ³ , ataxi ³ , koordinationssvårigheter ³ , agitation ³ , tremor		
<i>Ögon:</i>			
Ovanliga	dimsyn		
<i>Öron och balansorgan:</i>			
Ovanliga	tinnitus, svindel		
<i>Blodkärl:</i>			
Ovanliga	vallningar		
<i>Magtarmkanalen:</i>			
Mycket vanliga		diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, illamående	förhöjd amylas inklusive förhöjd pankreasamylas, förhöjd serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, gasbildning
Ovanliga	bukspottkörtelinflammation		bukspottkörtelinflammation

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil			
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Lever och gallvägar:</i>			
Vanliga	förhöjd aspartataminotransferas (ASAT), förhöjd alaninaminotransferas (ALAT), förhöjd gamma-glutamyltransferas (GGT)	förhöjd serum-ASAT och/eller förhöjd serum-ALAT, hyperbilirubinemi	förhöjda ransaminaser
Ovanliga	akut hepatit		
Sällsynta	leversvikt ^{3,4}		leversteatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>			
Mycket vanliga	hudutslag (måttligt-svårt, 11,6 %, samtliga nivåer, 18 %) ³		hudutslag
Vanliga	klåda	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, hudutslag, pruritus, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) ¹	
Ovanliga	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme ³ , svåra hudutslag (< 1 %)	angioödem ⁴	
Sällsynta	fotoallergisk dermatit		angioödem
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>			
Mycket vanliga		förhöjda kreatinkinaser	
Ovanliga			rabdomyolys ² , muskelsvaghet ²
Sällsynta			Osteomalaci (manifesterar sig som bensmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{2,4} , myopati ²
<i>Njurar och urinvägar:</i>			
Ovanliga			förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom
Sällsynta			njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ⁴ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>			
Ovanliga	gynekomasti		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>			
Mycket vanliga			asteni
Vanliga	trötthet	smärta, asteni	

¹ Anemi var vanligt och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanligt när emtricitabin gavs till pediatrika patienter.

- ² Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofoviridisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.
- ³ Se avsnitt 4.8 Beskrivning av valda biverkningar för mer information.
- ⁴ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för antingen efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som behandlades med efavirenz i kliniska studier (n=3 969) eller som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n=1 563) eller som exponerats för tenofoviridisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n=7 319).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utslag: I kliniska studier med efavirenz var utslagen vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträdde inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvann utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil kan återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil återinsätts.

Psykiska symtom: Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få de allvarliga psykiska biverkningarna som finns listade i kolumnen för efavirenz i tabell 2.

Centralnervösa symtom: Centralnervösa symtom är vanliga med efavirenz, ett av innehållsämnen i efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. I kliniska, kontrollerade studier med efavirenz, upplevde 19 % av patienterna centralnervösa symtom med måttlig till svår intensitet (svår 2 %) och 2 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av sådana symtom. De börjar vanligen under efavirenzbehandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första två till fyra veckorna. De kan inträffa oftare när efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom (se avsnitt 4.2).

Leversvikt med efavirenz: Leversvikt som rapporterats efter godkännande, inklusive fall hos patienter utan tidigare existerande leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer, karakteriserades ibland av ett fulminant förlopp som i vissa fall progredierade till transplantation eller dödsfall.

Nedsatt njurfunktion: Eftersom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 Sammanfattning av säkerhetsprofil). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofoviridisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofoviridisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

Interaktion med didanosin: Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.

Metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringsyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrik population

Otillräckliga data avseende säkerhet finns tillgängliga för barn under 18 års ålder. Efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda populationer

Äldre: efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla patienter med lätt nedsatt njurfunktion som behandlas med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus: Endast ett begränsat antal patienter var samtidigt infekterade med HBV (n=13) eller HCV (n=26) i studie GS-01-934. Biverkningsprofilen för efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos hiv-infekterade patienter med samtidig HBV- eller HCV-infektion liknade den som har observerats hos hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling: Hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan kliniska och laboratoriemässiga tecken på hepatit förekomma efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

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

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov.

Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta avlägsnandet av ej absorberat efavirenz. Det finns ingen specifik antidot mot en överdosering av efavirenz. Eftersom efavirenz är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys i väsentlig grad avlägsnar signifikanta mängder från blodet.

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovirdosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kod: J05AR06.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Efavirenz är en NNRTI av hiv1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant virus2 (hiv2) RT eller cellulära DNA-polymeraser (α , β , γ eller δ). Emtricitabin är en nukleosidanalog av cytidin. Tenofoviridisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat hämmar hiv1 omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondrietoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, positiv och placebokontrollerad, fixerad enskild sekvens, crossover QT-studie över 3 perioder med 3 behandlingar hos 58 friska frivilliga med ett flertal CYP2B6-varianter representerade. Genomsnittlig C_{max} för efavirenz hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 *6/*6 efter administrering av en 600 mg daglig dos i 14 dagar var 2,25 gånger högre än genomsnittlig C_{max} som observerades hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 *1/*1. Ett positivt samband mellan efavirenzkoncentration och QTc-förlängning observerades. Baserat på förhållandet mellan koncentration och QTc, var den genomsnittliga QTc-förlängningen och dess konfidensintervalls (90 %) övre gräns 8,7 ms och 11,3 ms hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6*6/*6 efter administrering av 600 mg daglig dos under 14 dagar (se avsnitt 4.5).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz har visat antiretroviral aktivitet mot de flesta non-clade B isolat (subtyp A, AE, AG, C, D, F, G, J, och N) men hade minskad antiretroviral aktivitet mot grupp O-virus. Emtricitabin visade antiretroviral aktivitet mot hiv1 clade A, B, C, D, E, F och G. Tenofovir visade antiretroviral aktivitet mot hiv1 clade A, B, C, D, E, F, G, och O. Både emtricitabin och tenofovir visade stamspecifik aktivitet mot hiv2 och antiretroviral aktivitet mot HBV.

I kombinationsstudier som utvärderade antiviral aktivitet med kombinationerna av efavirenz och emtricitabin tillsammans, efavirenz och tenofovir tillsammans, samt emtricitabin och tenofovir tillsammans *in vitro* observerades synergistiska antiretrovirala effekter.

Resistens

In vitro kan selekteras mot efavirenzresistens, och detta resulterade i enkel eller multipla aminosyresubstitutioner vid hiv1 RT, inklusive L100I, V108I, V179D, och Y181C. K103N var den oftast observerade RT-substitutionen i virala isolat från patienter som fick en reboundeffekt av virusmängden under kliniska studier med efavirenz. Substitutioner vid RT-positioner 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 observerades också, men med lägre frekvens och ofta endast i kombination med K103N. Korsresistensprofiler för efavirenz, nevirapin och delavirdin *in vitro* visade att K103N-substitutionen ger förlust av känslighet för alla tre NNRTI.

Potentialen för korsresistens mellan efavirenz och NRTI är låg på grund av dess olika bindningsställen samt verkningmekanismer. Potentialen för korsresistens mellan efavirenz och PI är låg på grund av de olika enzym som är inblandade.

Resistens mot emtricitabin eller tenofovir har observerats *in vitro* och hos vissa hiv1-infekterade patienter till följd av att en M184V eller M184I-RT-substitution utvecklats med emtricitabin eller en K65R-RT-substitution med tenofovirdisoproxil. Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-mutationen var korsresistenta mot lamivudin, men bibehöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovirdisoproxil och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir eller didanosin och resulterar i reducerad känslighet för dessa läkemedel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv1 som har stammar med K65R-mutationen. Både K65R och M184V/I-mutationerna är fullt mottagliga för behandling med efavirenz. Dessutom har en K70E-substitution i hiv1 RT selekterats av tenofovirdisoproxil vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovirdisoproxil.

Patienter med hiv1 som har uttryck av tre eller fler tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptasubstitution uppvisade nedsatt mottaglighet för behandling med tenofovirdisoproxil.

Resistens in vivo (patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare): I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, där efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil användes som enskilda innehållsämnen (eller som efavirenz och den fasta kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil från vecka 96 till vecka 144), har genotypning utförts i plasma med hiv1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv RNA > 400 kopior/ml vid vecka 144, eller vid tidigt behandlingsavbrott (se avsnitt gällande *Klinisk erfarenhet*). Från och med vecka 144:

- M184V/I-mutationen utvecklades i 2/19 (10,5 %) isolat analyserade från patienter i gruppen som fick efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil och i 10/29 (34,5 %) isolat analyserade från gruppen som fick efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-värde < 0,05, Fisher's Exact Test som jämförde emtricitabin- + tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen för alla försökspersoner).
- Inga analyserade virus innehöll K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, övervägande K103N-mutationen, utvecklades hos virus från 13/19 (68 %) patienter i gruppen som fick efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil och hos virus från 21/29 (72 %) patienter i efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen. En sammanställning av utvecklingen av resistenta mutationer visas i Tabell 3.

Tabell 3: Resistensutveckling i studie GS-01-934 vid vecka 144

	Efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil (N = 244)		Efavirenz + lamivudin/zidovudin (N = 243)	
Resistensanalys vid vecka 144		19		31
Genotyper i behandling	19	(100 %)	29	(100 %)
Efavirenzresistens ¹	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7 %)

* p-värde < 0,05, Fisher's Exact Test vid jämförelse mellan efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen och efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen hos alla patienter.

- ¹ Andra efavirenzresistenta mutationer inklusive A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) och M230L (n=1).
- ² Tymidinanalog-relaterade mutationer inklusive D67N (n=1) och K70R (n=1).

I en öppen förlängningsstudie av GS-01-934, i vilken patienter fick efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på fastande mage, sågs ytterligare tre fall av resistens. Alla tre patienter fick en fast doskombination av lamivudin och zidovudin och efavirenz i 144 veckor och övergick därefter till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Två patienter med bekräftad virologisk reboundeffekt utvecklade substitutioner associerade med resistens mot efavirenz (NNRTI), däribland de omvända transkriptassubstitutionerna K103N, V106V/I/M och Y188Y/C, vid vecka 240 (96 veckor på efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil) och vecka 204 (60 veckor på efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil). En tredje patient hade befintliga substitutioner associerade med resistens mot efavirenz (NNRTI) och den omvända transkriptassubstitutionen M184V som är associerad med resistens mot emtricitabin när förlängningsfasen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil påbörjades och upplevde ett suboptimalt virologiskt svar, och utvecklade de NRTI-resistensassocierade substitutionerna K65K/R, S68N och K70K/E vid vecka 180 (36 veckor på efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil).

För ytterligare information om resistens *in vivo* mot de enskilda innehållsämnen, se produktresumén för dessa läkemedel.

Klinisk effekt och säkerhet

I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934), där hiv1-infekterade patienter som tidigare varit obehandlade med antiretrovirala läkemedel, antingen fick behandling en gång dagligen med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil eller fast doskombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger dagligen och efavirenz en gång dagligen (se produktresumén för detta läkemedel). Patienter som slutförde 144-veckorsbehandling med endera behandlingsgruppen i studie GS-01-934 fick möjlighet att fortsätta i en förlängningsstudie med öppen behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på fastande mage. Data finns från 286 patienter som övergick till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil: 160 hade tidigare behandlats med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil och 126 hade tidigare behandlats med lamivudin/zidovudin och efavirenz. Höga frekvenser av virologisk suppression bibehölls av patienter från båda de initiala behandlingsgrupperna som därefter fick efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i den öppna förlängningsstudien. Efter 96 veckors behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil förblev plasmakoncentrationerna hiv1-RNA < 50 kopior/ml hos 82 % av patienterna och < 400 kopior/ml hos 85 % av patienterna (intention to treat analys (ITT), saknas = terapivikt).

Studie AI266073 var en 48 veckor lång randomiserad klinisk studie där hiv-infekterade patienter fick öppen behandling för att jämföra effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med antiretroviral behandling bestående av minst två nukleosid eller nukleotid omvända transkriptashämmare (NRTI) tillsammans med en proteashämmare eller icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare; emellertid inte en behandling som innehöll alla innehållsämnen i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil). Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil administrerades på fastande mage (se avsnitt 4.2). Patienterna hade aldrig haft virologisk svikt vid tidigare antiretroviral behandling, hade inga kända hiv1 mutationer som visade resistens mot någon av de tre ingående innehållsämnen i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, och hade haft virologisk suppression i minst tre månader från studiestart. Patienterna övergick antingen till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) eller fortsatte med sin ursprungliga antiretrovirala behandling (N=97). 48-veckors data visade att höga nivåer av virologisk suppression, jämfört med den ursprungliga behandlingen, bibehölls för de randomiserade patienter som hade övergått till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se tabell 4).

Tabell 4: 48-veckors effektdata från studie AI266073 där efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil administrerades till antiretroviralt kombinationsbehandlade patienter med virologisk suppression

Behandlingsgrupp			
Effekt ått	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N = 203) n/N (%)	Fortsatte med den ursprungliga behandlingen (N = 97) n/N (%)	Skillnad mellan efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och den ursprungliga behandlingen (95 %CI)
Patienter med hiv-1 RNA < 50 kopior/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % till 25,6 %)
M = Exkluderad	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % till 6,7 %)
M = Svikt	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % till 9,3 %)
Modifierad LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % till 2,7 %)
Patienter med hiv-1 RNA < 200 kopior/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % till 2,2 %)
M = Exkluderad	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % till 4,2 %)
M = Svikt	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % till 7,9 %)

PVR (KM): Rent virologiskt svar, fastställt med Kaplan Meier (KM)-metoden

M: Saknas

Modifierad LOCF: Post hoc-analys där patienter som misslyckades virologiskt eller avbröt behandlingen på grund av biverkningar behandlades som svikter. För andra avhoppare tillämpades LOCF-metoden (last observation carried forward / sista noterade studiedata).

När de två strata analyserades separat var svarsfrekvenserna i det stratum med tidigare PI-behandling numeriskt lägre för patienter som övergick till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil [92,4 % jämfört med 94,0 % för PVR (känslighetsanalys) för efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil- respektive SBR-patienter (SBR, stayed on their baseline regimen), en skillnad (95 % CI) på -1,6 % (-10 %, 6,7 %)]. I det tidigare NNRTI-stratum var svarsfrekvenserna 98,9 % jämfört med 97,4 % för efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil- respektive SBR-patienter, en skillnad (95 % CI) på 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

En liknande trend observerades i en subgruppsanalys av tidigare behandlade patienter med hiv1-RNA < 75 kopior/ml vid studiestart från en retrospektiv kohortstudie (data insamlade över 20 månader, se tabell 5).

Tabell 5: Underhåll av rent virologiskt svar (Kaplan Meier % (standardfel) [95 % CI]) enligt tidigare antiretroviral behandlingstyp vid vecka 48 för tidigare behandlade patienter med hiv1-RNA < 75 kopior/ml vid studiestart som övergick till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (Kaiser Permanente-patientdatabas)

Innan efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil-innehållsämnen (N = 299)	Innan NNRTI-baserad behandling (N = 104)	Innan PI-baserad 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 %]

För närvarande saknas data från studier med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på tidigare obehandlade patienter eller på tungt förbehandlade patienter.

Klinisk erfarenhet av behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil saknas från patienter med virologisk svikt med tidigare antiretroviral behandling eller från kombinationer med andra antiretrovirala läkemedel.

Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion

Begränsad klinisk erfarenhet av patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion tyder på att emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsterapi för att behandla hiv-infektionen även resulterar i en reduktion av HBV-DNA (3 log₁₀-reduktion respektive 4-5 log₁₀-reduktion) (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil för barn under 18 års ålder har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Separata läkemedelsformer av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil användes för att bestämma farmakokinetiken för efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil hos hiv-infekterade patienter. Bioekvivalensen mellan en filmdragerad tablett av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och en 600 mg filmdragerad tablett av efavirenz, plus en hård kapsel med 200 mg emtricitabin, plus en 245 mg filmdragerad tablett av tenofoviridisoproxil (motsvarande 300 mg tenofoviridisoproxil) fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner i studie GS-US-177-0105 (se tabell 6).

Tabell 6: Sammanfattning av farmakokinetikdata från studie GS-US-177-0105

Parametrar	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabin (n = 45)			Tenofovirdisoproxil (n = 45)		
	Test	Referens	GMR (%) (90 % CI)	Test	Referens	GMR (%) (90 % CI)	Test	Referens	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-last} (ng·h/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)
AUC_{inf} (ng·h/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 (h)	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: engångsdos med fast kombinationstablett, intagen vid fastande tillstånd.

Referens: engångsdos av en 600 mg tablett av efavirenz, 200 mg kapsel av emtricitabin och 300 mg tablett av tenofovirdisoproxil intagen vid fastande tillstånd.

Värden för test and referens är medelvärden (% koefficient av variationen).

GMR: geometriskt medelvärde (geometric least-squares mean ratio), CI=konfidensintervall

Absorption

Hos hiv-infekterade patienter uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av efavirenz inom 5 timmar och steady-statekoncentrationer inom 6 till 7 dagar. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga maximala steady-state (C_{max}) $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [medel \pm standardavvikelse (S.D) (% variationskoefficient (C.V.))], steady-state C_{min} $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) och AUC $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{timme}$ (40 %).

Emtricitabin absorberas snabbt och uppnår en maximal plasmakoncentration inom 1 till 2 timmar efter administrering. Efter administrering av multipla orala emtricitabindoser till 20 hiv-infekterade patienter var steady-state C_{max} $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (medel \pm S.D.) (39 % CV), steady-state C_{min} $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80 %) och AUC $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ (31 %) under en 24-timmars dosintervall.

Maximal plasmakoncentration av tenofovir har observerats inom 1 timme efter intag på fastande mage, då en enkeldos om 245 mg med tenofovirdisoproxil administrerats oralt till hiv1-infekterade patienter. C_{max} och AUC (medel \pm S.D.) (% CV) var $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %) respektive $2 287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{timme/ml}$ (30 %). Den orala biotillgängligheten av tenofovir från tenofovirdisoproxil hos fastande patienter var ungefär 25 %.

Påverkan av föda

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte utvärderats tillsammans med föda.

Administrering av efavirenzkapslar tillsammans med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta, ökade AUC och C_{max} för efavirenz med 28 % respektive 79 %. Administrering av tenofovirdisoproxil och emtricitabin tillsammans med en fettrik eller en lätt måltid ökade tenofovirs medel AUC med 43,6 % respektive 40,5 % och C_{max} med 16 % respektive 13,5 %, jämfört med vid administrering på fastande mage, utan att påverka koncentrationen av emtricitabin.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil rekommenderas att tas på fastande mage eftersom föda kan öka koncentrationen av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Det är troligt att koncentrationen av tenofovir (AUC) blir ungefär 30 % lägre efter behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på fastande mage, jämfört med då tenofovirdisoproxil som enskild komponent tagits tillsammans med föda (se avsnitt 5.1).

Distribution

Efavirenz är höggradigt bundet (> 99 %) till humana plasmaproteiner, företrädesvis albumin. Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml. Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin till cirka 1,4 l/kg. Efter oral administrering distribueras emtricitabin i stor utsträckning till hela kroppen. Förhållandet av koncentrationen i plasma till koncentrationen i blod var cirka 1.0 och sädesvätska till plasma cirka 4.0.

Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 % och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en koncentration av tenofovir mellan 0,01 och 25 µg/ml. Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för tenofovir till cirka 800 ml/kg. Efter oral administrering distribueras tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen.

Metabolism

Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av CYP-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är i huvudsak inaktiva mot hiv1. *In vitro*-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isozymer som huvudsakligen står för metabolism av efavirenz, och att efavirenz hämmar CYP-isozymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro*-studier hämmade inte efavirenz CYP2E1, och hämmade CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över dem som erhöles kliniskt.

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

Efavirenz har visats inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism, vilket kan vara kliniskt relevant hos vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42 % lägre) och en kortare terminal halveringstid på 40 - 55 timmar (halveringstid med engångsdos var 52 - 76 timmar). Efavirenz har också visat sig inducera UGT1A1. Exponeringar av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskade i närvaro av efavirenz (se avsnitt 4.5, tabell 1). Även om data *in vitro* tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, har det förekommit motsägelsefulla rapporter om både ökade och minskade exponering för substrat för dessa enzymer vid samtidig administrering med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten av denna simultana administrering är inte fastställd.

Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). *In vitro*-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP-enzymerna. Varken emtricitabin- eller tenofovirhämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, som förmedlats av någon av de viktigaste humana CYP-isoformer vilka är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfolukurononyltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

Eliminering

Efavirenz har en relativt lång terminal halveringstid på minst 52 timmar efter engångsdos (se även data från bioekvivalensstudien beskriven ovan) och 40 - 55 timmar efter multipla doser. Cirka 14-34 % av en radiomärkt dos av efavirenz återfanns i urinen och mindre än 1 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat efavirenz.

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering av emtricitabin cirka 10 timmar. Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i genomsnitt 307 ml/min.

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering av tenofovir cirka 12 till 18 timmar. Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70 - 80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i genomsnitt cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i elimineringen av tenofovir.

Ålder

Farmakokinetiska studier med efavirenz, emtricitabin och tenofovir har inte gjorts på äldre patienter (över 65 år).

Kön

Farmakokinetiken för emtricitabin och tenofovir hos patienter tycks vara likartad mellan män och kvinnor. Begränsade data tyder på att kvinnor kan exponeras i högre grad för efavirenz men toleransen verkar inte vara lägre för efavirenz.

Etnicitet

Begränsade data tyder på att patienter från Asien och Stillhavsområdet kan exponeras i högre grad för efavirenz men toleransen verkar inte vara lägre för efavirenz.

Pediatrik population

Farmakokinetiska studier med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte gjorts på spädbarn eller barn under 18 års ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil efter samtidig administrering av de enskilda läkemedelsformerna eller som efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos hiv-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiska parametrar bestämdes efter administrering av engångsdoser av de enskilda innehållsämnen emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg, till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt kreatininclearance (CrCl) vid utgångsvärdet (normal njurfunktion när CrCl > 80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 µg•timme/ml (25 %) till 20 µg•timme/ml (6 %), 25 µg•timme/ml (23 %) respektive 34 µg•timme/ml (6 %) hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 ng•timme/ml (12 %) till 3 064 ng•timme/ml (30 %), 6 009 ng•timme/ml (42 %) respektive 15 985 ng•timme/ml (45 %) hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med terminal njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till

53 µg•timme/ml (19 %) för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 ng•timme/ml (29 %) för tenofovir.

Farmakokinetiken av efavirenz har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Mindre än 1 % av efavirenzdosen utsöndras dock oförändrad i urinen. Därmed borde exponering av efavirenz påverka minimalt vid nedsatt njurfunktion.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil rekommenderas inte för patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion behöver justering av dosintervallet av emtricitabin och tenofovirdisoproxil vilket inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken hos efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos hiv-infekterade patienter med nedsatt leverfunktion. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil bör ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil får inte användas av patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. I en enkeldosstudie med efavirenz fördubblades halveringstiden hos den enda patienten med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass C), vilket tyder på möjligheten av en mycket högre ackumuleringsgrad. En flerdosstudie med efavirenz visade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass A) jämfört med kontroller. Data var otillräckliga för att fastställa huruvida måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass B eller C) påverkar farmakokinetiken för efavirenz.

Farmakokinetiken av emtricitabin har inte studerats hos icke-HBV-infekterade patienter med olika grader av leverinsufficiens. I allmänhet liknade farmakokinetiken av emtricitabin hos HBV-infekterade patienter den hos friska och hos hiv-infekterade patienter.

En engångsdos av 300 mg tenofovirdisoproxil administrerades till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Farmakokinetiken av tenofovir ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering av tenofovirdisoproxil krävs hos dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz: Gångse studier avseende efavirenz säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. I studier avseende allmäntoxicitet observerades biliär hyperplasi hos cynomolgusapor som gavs efavirenz i ≥ 1 år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människor som givits den rekommenderade dosen. Den biliära hyperplasien gick tillbaka när medicineringen upphörde. Biliär fibros har observerats hos råttor. Kortvariga krampanfall observerades hos några apor som fick efavirenz i ≥ 1 år, vid doser som gav AUC-värden i plasma 4- till 13-faldigt högre än de hos människa som givits den rekommenderade dosen.

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella gentoxicitetsanalyser. Karcinogenicitetsstudier visade en ökad incidens av lever- och lungtumörer hos honmöss men inte hos hanmöss. Mekanismen bakom tumörbildning och den potentiella relevansen för människa är okända. Karcinogenicitetsstudier hos hanmöss, han- och honråttor var negativa.

Reproduktionstoxicitetsstudier visade en ökad fetal resorption hos råttor. Inga missbildningar observerades hos foster från efavirenzbehandlade råttor och kaniner. Emellertid observerades missbildningar hos 3 av 20 foster/nyfödda från efavirenzbehandlade cynomolgusapor som gavs doser som resulterade i plasmakoncentrationer av efavirenz jämförbara med dem som erhållits hos människa. Anencefali och unilateral anoftalmi med sekundär förstoring av tungan observerades hos ett foster, mikrooftalmi hos ett annat foster och kluven gom hos ett tredje foster.

Emtricitabin: Gångse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Tenofovirdisoproxil: Gångse studier avseende tenofovirdisoproxil säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människor. Effekter sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms därför ha möjlig klinisk relevans. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad mineraltäthet i skelettet (bone mineral density, BMD) (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5 -gånge exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40 -gånge exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (unscheduled DNA synthesis test) på primära hepatocyter från råttor. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råttor och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil: Studier med en kombination av dessa två innehållsämnen visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier på minst en månad, jämfört med studier med de enskilda innehållsämnen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriummetabisulfit
Laktosmonohydrat
Järnoxid röd (E172)

Filmdragering

Järnoxid gul (E172)
Järnoxid röd (E172)
Makrogol
Poly(vinylalkohol)

Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Inte tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Använd inom 30 dagar från första öppningstillfället.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande skruvkork av polypropen med förslutning av aluminium och torkmedel märkt ”FÅR INTE FÖRTÄRAS”.

Förpackningsstorlek: 30 tabletter

Flerpack: 90 (3 förpackningar med 30) tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 September 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD månad ÅÅÅÅ}

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Baldoyle, Dublin 13
Irland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Ungern

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för inlämnande av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c (7) i direktiv 2001/83/EG och efterföljande uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska säkerställa att alla läkare som förväntas ordinaera/använda Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan får tillgång till ett utbildningspaket som innehåller följande:

- Produktresumén.
- Njurutbildningsbroschyr för patienter med hiv, inklusive räknesticka för kreatininclearance.

Njurutbildningsbroschyren för patienter med hiv ska innehålla följande nyckelbudskap:

- Att det finns en ökad risk för njursjukdom hos hiv-infekterade patienter i samband med produkter som innehåller tenofovirdisoproxil, t.ex. efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Mylan.
- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Mylan rekommenderas inte för patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min).
- Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Mylan bör undvikas om patienten samtidigt får eller nyligen genomgått behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Om efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Mylan används med något nefrotoxiskt läkemedel bör njurfunktionen övervakas enligt rekommenderat schema.
- Att patienternas utgångsvärde för njurfunktion ska bedömas innan behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Mylan sätts in.
- Vikten av regelbunden kontroll av njurfunktionen vid behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Mylan
- Rekommenderat schema för kontroll av njurfunktion som beaktar förekomst eller avsaknad av ytterligare riskfaktorer för nedsatt njurfunktion
- Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl eller om kreatininclearance minskat till
- < 50 ml/min bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka. Om kreatininclearance bekräftas vara < 50 ml/min eller serumfosfat minskar till < 1,0 mg/dl ska behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Mylan avbrytas. Det bör också övervägas att avbryta behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.
- Bruksanvisning för räknesticka för kreatininclearance.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

KARTONG OCH ETIKETT (BURK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriummetabisulfid och laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

[Bara på yttre förpackningen]

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd öppnad inom 30 dagar.

<gäller endast kartongen>

Öppnad den:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs,
69 800 Saint-Priest,
Frankrike

[Bara på yttre förpackningen]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING AV BURKAR (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriummetabisulfid och laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett.

Multipelförpackning: 90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd öppnad inom 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs,
69 800 Saint-Priest,
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1222/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING AV BURKAR (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriummetabisulfid och laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter.

Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd öppnad inom 30 dagar.

Öppnad den:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs,
69 800 Saint-Priest,
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1222/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil

Läs noga igenom hela denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel eftersom den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Hur du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan är och vad det används för

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan innehåller tre aktiva substanser som används för att behandla human immunbristvirusinfektion (hiv):

- Efavirenz är en icke-omvänd transkriptashämmare av nukleosidtyp (NNRTI)
- Emtricitabin är en omvänd transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI)
- Tenofoviridisoproxil är en omvänd transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI)

Dessa tre aktiva substanser är antiretrovirala läkemedel som verkar genom att påverka den normala funktionen hos ett enzym (omvänt transkriptas) som viruset behöver för sin förökning.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan är en behandling för Human Immunbristvirusinfektion (hiv) hos vuxna i åldern 18 år och äldre som tidigare har behandlats med andra antiretrovirala läkemedel och som har sin hiv1-infektion under kontroll under minst tre månader. Patienter får inte ha uppvisat behandlingssvikt med tidigare hiv-behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Ta inte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **om du är allergisk** mot efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofoviridisoproxil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **Om du har en allvarlig leversjukdom**
- **Om du har hjärtproblem, såsom en rytmrubbning som kallas förlängning av QT-intervallet. Detta kan medföra en hög risk att få svåra hjärtrytmproblem (torsade de pointes).**

- Om någon i din familj (föräldrar, far- eller morföräldrar, bröder eller systrar) har avlidit plötsligt på grund av hjärtproblem eller föddes med hjärtproblem.
- Om din läkare har berättat för dig att du har höga eller låga nivåer av elektrolyter, t ex kalium eller magnesium, i blodet.
- **Om du samtidigt tar** något av följande läkemedel (se även ”Andra läkemedel och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan”):
 - **astemizol eller terfenadin** (används för att behandla hösnuva eller andra allergier)
 - **bepridil** (används för att behandla hjärtsjukdomar)
 - **cisaprid** (används för att behandla halsbränna)
 - **ergotalkaloider** (t ex ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) (används för att behandla migrän och klusterhuvudvärk)
 - **midazolam eller triazolam** (sömnmedel)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (används för att behandla vissa mentala tillstånd)
 - **Johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett växtbaserat läkemedel som används mot depression och ångest)
 - **vorikonazol** (används för att behandla svampinfektioner)
 - **flekainid, metoprolol** (för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
 - **vissa antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
 - **vissa läkemedel mot svamp** (triazoler)
 - **vissa läkemedel mot malaria**
 - **metadon** (för behandling av opioidberoende).

Om du tar något av dessa läkemedel ska du omedelbart informera din läkare. Om dessa läkemedel tas tillsammans med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan det ge allvarliga eller livshotande biverkningar eller motverka effekten av dessa läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Du kan fortfarande överföra HIV-smitta** då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.
- Du måste fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- **Informera din läkare:**
 - **om du tar andra läkemedel** som innehåller efavirenz, emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ska inte tas tillsammans med något av dessa läkemedel.
 - **om du har eller tidigare har haft njursjukdom** eller om prover har visat att du har problem med njurarna. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan rekommenderas inte om du har måttlig till allvarlig njursjukdom.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan påverka dina njurar. Innan du börjar med behandlingen kan din läkare ordinera blodprov för att kontrollera din

njurfunktion. Din läkare kan också ordinera blodprov under behandlingen för att kontrollera dina njurar.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylantas vanligen inte tillsammans med andra läkemedel som kan skada njurarna (se *Andra läkemedel och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Om detta är oundvikligt, kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion en gång i veckan.

- **om du har en hjärtsjukdom, såsom en onormal elektrisk signal som benämns förlängt QT-intervall.**
 - **om du har haft psykisk sjukdom** inklusive depression eller drog- eller alkoholmissbruk. Tala genast om för din läkare om du känner dig deprimerad, har självmordstankar eller konstiga tankar (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).
 - **om du har haft krampanfall** eller om du behandlas med läkemedel mot krampanfall såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Om du tar något av dessa läkemedel kan din läkare behöva kontrollera hur mycket av läkemedlet som finns i blodet för att säkerställa att det inte påverkas när du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Din läkare kan komma att ge dig ett annat läkemedel mot krampanfall.
 - **om du har haft en leversjukdom, inklusive kronisk aktiv hepatit.** Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antivirala kombinationsmedel löper ökad risk för allvarliga och eventuellt livshotande leverproblem. Din läkare kan komma att ta blodprov för att kontrollera leverfunktionen eller låta dig gå över till ett annat läkemedel. **Om du har en allvarlig leversjukdom, ta inte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** (se tidigare i avsnitt 2, *Ta inte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).
- Om du har hepatit B-infektion kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig. Tenofovirdisoproxil och emtricitabin, två av de aktiva substanserna i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, har en viss aktivitet mot hepatit B-virus även om emtricitabin inte är godkänt för behandling av hepatit B-infektion. Symtomen på din hepatit kan förvärras efter att du slutat ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Din läkare kan då ta blodprover regelbundet för att kontrollera leverns funktion (se avsnitt 3, *Om du slutar att ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).
- Oavsett om du har haft en leversjukdom eller ej, kommer din läkare att överväga att ta regelbundna blodprover för att kontrollera leverns funktion.
 - **om du är över 65 år.** Otillräckligt antal patienter över 65 år har studerats. Om du är över 65 år och har ordinerats Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kommer din läkare att kontrollera dig noga.
- **När du börjat ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ska du vara observant på:**
 - **symtom som yrsel, sömnsvårigheter, dåsighet, koncentrationssvårigheter eller onormala drömmar.** Dessa biverkningar kan uppträda de första 1 till 2 dagarna efter behandling och försvinner oftast efter 2 till 4 veckor.
 - **symtom på hudutslag.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan orsaka utslag. Om du ser symtom av allvarliga utslag med blåsbildning eller feber, sluta ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan och informera genast din läkare. Om du fått utslag då du tagit annan NNRTI, kan du löpa större risk att få utslag med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **symtom på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring av kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits men utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

- **skelettproblem.** Vissa patienter som tar antiviral kombinationsbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (död benvävnad på grund av förlust av blodtillförsel till skelettet). Längden på den antivirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression (kraftigt nedsatt immunförsvar) och högt BMI (body mass index), kan vara några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen. Tecken på osteonekros är stela och värkande leder (speciellt i höft, knä och skuldra) och svårigheter att röra sig. Om du märker några av dessa symtom ska du kontakta din läkare.

Skelettproblem (som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Barn och ungdomar

- **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ska inte ges till barn och ungdomar** under 18 år. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan har ännu inte studerats hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Du får inte ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan med vissa läkemedel. Dessa läkemedel visas under *Ta inte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*, i början av avsnitt 2. De inkluderar några vanliga läkemedel och vissa växtbaserade läkemedel (inklusive Johannesört) vilka kan orsaka allvarliga interaktioner.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ska dessutom inte tas tillsammans med andra läkemedel som innehåller efavirenz (om inte läkaren rekommenderar det), emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovir dipivoxil.

Tala om för din läkare om du tar andra läkemedel som kan skada dina njurar. Exempel på sådana läkemedel är:

- aminoglykosider, vankomycin (läkemedel mot bakteriell infektion)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (läkemedel mot virusinfektioner)
- amfotericin B, pentamidin (läkemedel mot svampinfektioner)
- interleukin2 (för behandling av cancer)
- icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat, för att lindra skelett- eller muskelsmärta)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan interagera med andra läkemedel, inklusive växtbaserade läkemedel som extrakt av Ginkgo biloba. Som ett resultat av detta kan mängden Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan eller andra läkemedel i blodet påverkas. Detta kan leda till att läkemedlen inte verkar som de ska eller att biverkningarna förvärras. I vissa fall kan din läkare behöva justera din dos eller kontrollera dina blodnivåer. **Det är viktigt att du talar om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:**

- **Läkemedel som innehåller didanosin (mot hiv-infektion):** Om du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tillsammans med andra antivirala läkemedel som innehåller didanosin, kan blodnivåerna av didanosin öka och CD4-celldatalet sjunka. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig behandling med läkemedel innehållande tenofovirdisoproxil och didanosin. Din läkare kommer noggrant att överväga om du kan behandlas med läkemedel som innehåller tenofovir och didanosin.
- **Andra läkemedel som används mot hiv-infektion:** Följande proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir eller ritonavir med ökad dos atazanavir eller saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig alternativa läkemedel eller ändra dosen av proteashämmarna. Tala också om för din läkare om du tar maraviroc.
- **Läkemedel som används för att behandla infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetter (även kallade statiner):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan minska mängden statiner i blodet. Din läkare kommer att kontrollera ditt kolesterolvärde och, om det behövs, överväga att ändra din statindos.
- **Läkemedel som används vid behandling av krampanfall (antiepileptikum):** Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan minska mängden antiepileptikum i blodet. Karbamazepin kan minska mängden efavirenz, ett av innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, i blodet. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat antiepileptikum.
- **Läkemedel för behandling av bakteriella infektioner,** inklusive tuberkulos och AIDS-relaterade mykobakterium aviumkomplex: Klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra din dos eller att ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även överväga att lägga till en dos efavirenz för att behandla din hiv-infektion.
- **Läkemedel som används vid behandling av svampinfektioner:** Itrakonazol eller posakonazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan minska mängden itraconazol eller posakonazol i blodet. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel mot svampinfektion.
- **Läkemedel som används vid behandling av malaria:** Atovakvon/proguanil eller artemeter/lumefantrin: Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan minska mängden atovakvon/proguanil eller artemeter/lumefantrin i blodet.
- **Hormonella preventivmedel, som p-piller, ett injicerat preventivmedel (t.ex. Depo-Provera) eller ett preventivmedelsimplantat (t.ex. Implanon):** Du måste alltid använda en pålitlig barriärpreventivmetod (se *Graviditet och amning*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan göra att hormonella preventivmedel får sämre effekt. Graviditet har inträffat hos kvinnor som tagit efavirenz, ett av innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, medan de använt ett preventivmedelsimplantat, även om det inte har fastställts att det var efavirenzbehandlingen som var orsaken till att den preventiva effekten uteblev.

- **Sertralin**, ett läkemedel som används vid behandling av depression, din läkare kan komma att ändra din sertralindos.
- **Bupropion**, ett läkemedel som används vid behandling av depression eller för hjälp att sluta röka, din läkare kan komma att ändra din bupropiondos.
- **Diltiazem eller liknande läkemedel (så kallade kalciumantagonister)**: När du börjar ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan din läkare behöva justera din dos av kalciumantagonisten.
- **Läkemedel som används för att hindra avstötning av transplanterade organ (och som även kallas immunsuppressiva läkemedel)** som cyklosporin, sirolimus eller takrolimus. När du börjar eller slutar att ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kommer läkaren att göra täta kontroller av dina plasmanivåer av det immunsuppressiva läkemedlet och kan behöva justera dess dos.
- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att hämma blodets koagulation): Din läkare kan behöva justera din dos av warfarin eller acenokumarol.
- **Extrakt av Ginkgo biloba** (ett växtbaserat läkemedel).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Kvinnor ska inte bli gravida under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan eller under 12 veckor därefter. Din läkare kan begära att du tar ett graviditetstest för att vara säker på att du inte är gravid innan du börjar din behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Om du skulle kunna bli gravid under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, måste du använda en pålitlig barriärpreventivmetod (t.ex. kondom) tillsammans med annan preventivmetod såsom tabletter (p-pillar) eller andra hormonella preventivmetoder (t.ex. implantat, injektion). Efavirenz, ett av innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan finnas kvar i blodet en tid efter att behandlingen är avslutad. Du bör därför fortsätta att använda preventivmedel, som beskrivet ovan, i 12 veckor efter att du slutat ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Tala genast om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du är gravid ska du ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger.

Allvarliga missbildningar har setts hos foster från djur och hos nyfödda till kvinnor som behandlats med efavirenz under graviditet.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Om du har tagit Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan under din graviditet, kan läkaren begära att barnet regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn vars mamma tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amma inte under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Både hiv och innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan överföras till bröstmjolk och kan skada ditt barn allvarligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan orsaka yrsel, försämrad koncentrationsförmåga och dåsigheit. Om du får dessa symtom ska du inte köra bil, använda verktyg eller maskiner.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan innehåller natrium och laktos

Detta läkemedel innehåller 7,5 mg natriummetabisulfid per tablett, vilket i sällsynta fall orsakar överkänslighetsreaktioner och bronkospasm. Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Varje tablett innehåller dessutom 105,5 mg laktos. Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

En tablett en gång dagligen via munnen. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan rekommenderas att intas på fastande mage (vanligtvis definierat som 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid), helst vid sänggåendet. Detta kan hjälpa för att minska vissa biverkningar (t.ex. yrsel, dåsigheit). Svälj Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hel med vatten.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ska tas varje dag.

Om din läkare beslutar att ta bort ett av innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan du få efavirenz, emtricitabin, och/eller tenofovirdisoproxil separat eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av din hiv-infektion.

Om du har tagit för stor mängd av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Om du av misstag tar för många tabletter av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan du löpa större risk att drabbas av eventuella biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för rådgivning. Spara burken så att du enkelt kan beskriva vad du tagit.

Om du har glömt att ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Det är viktigt att inte missa någon dos av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Om du missar en dos av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ta den så snart som möjligt, och ta sedan nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt.

Om det nästan är tid (mindre än 12 timmar) för nästa dos, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du kräks upp tabletten (inom 1 timme efter att du tagit Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan), ska du ta en ny tablett. Vänta inte tills det är dags för din nästa tablett. Du behöver inte ta en ny tablett om du kräks efter mer än 1 timme efter det att du tagit Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Om du slutar att ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Sluta inte att ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan utan att informera din läkare. Att avsluta behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan

allvarligt påverka hur du svarar på behandlingen i framtiden. Om du avslutat behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, tala med din läkare innan du börjar ta tabletter med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan igen. Om du har problem eller behöver justera dosen kan din läkare överväga att ge dig innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan separat.

När dina tabletter Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan börjar ta slut ska du se till att få fler från din läkare eller apotekspersonal. Detta är väldigt viktigt eftersom virusmängden kan börja öka så snart man slutar ta läkemedlet, även om det bara gäller för en kort tid. Viruset kan då bli svårare att behandla.

Om du har både hiv-infektion och hepatit B är det särskilt viktigt att du inte avslutar behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan utan att först tala med din läkare. Vissa patienters blodprover eller symtom har visat att deras hepatit försämrats när behandlingen avslutats med emtricitabin eller tenofovirdisoproxil (två av de tre innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Om behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan avslutas kan din läkare rekommendera att du återupptar hepatit B-behandling. Du kan behöva lämna blodprover i 4 månader efter avslutad behandling för att kontrollera leverfunktionen. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller skrumplever, rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan vara livsfarligt.

Informera din läkare omedelbart om nya eller ovanliga symtom som uppträder efter avslutad behandling, speciellt symtom associerade med hepatit B-infektion.

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

4. Eventuella biverkningar

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar: informera din läkare omedelbart

- **Laktacidosis** (överskott av mjölksyra i blodet) är en sällsynt (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter) men allvarlig biverkning som kan vara livshotande. Följande biverkningar kan vara tecken på laktacidosis:
 - djup, snabb andning
 - dåsighet
 - illamående, kräkningar och buksmärta

Om du tror att du har laktacidosis ska du omedelbart kontakta din läkare.

Andra eventuella allvarliga biverkningar

Följande biverkningar är **mindre vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 100 patienter):

- allergiska reaktioner (hypersensitivitet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, se avsnitt 2)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals

- argisint uppträdande, självmordstankar, konstiga tankar, paranoia, oförmögen att tänka klart, påverkan av humöret, se eller höra saker som egentligen inte finns (hallucinationer), självmordsförsök, personlighetsförändringar (psykos), katatoni (patienterna hamnar i ett orörligt och stumt tillstånd under en period)
- smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i bukspottskörteln
- glömska, förvirring, kramper, osammanhängande tal, tremor (darrningar)
- gul hud eller gula ögon, klåda eller smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i levern
- skada på njurtubuli.

Psykiska biverkningar utöver de biverkningar listade ovan, inbillning (felaktiga övertygelser), neuroser. Några patienter har begått självmord. Problemen har en tendens att inträffa oftare hos de som tidigare haft psykiska sjukdomar. Kontakta alltid din läkare omedelbart om du upplever dessa symtom.

Leverbiverkningar: Om du också har en hepatit B-virusinfektion, kan du uppleva en försämring av din hepatit när behandlingen avslutas (se avsnitt 3).

Följande biverkningar är **sällsynta** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter):

- leversvikt, som i vissa fall leder till döden eller levertransplantation. De flesta fall har inträffat hos patienter som redan hade leversjukdom men det har kommit ett fåtal rapporter om patienter utan existerande leversjukdom.
- njurinflammation, att du kissar mycket och att du känner dig törstig
- ryggsmärta orsakad av njurproblem, inklusive njursvikt. Din läkare kan komma att ta blodprover för att kontrollera att dina njurar fungerar som de ska.
- nedsatt behårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer) som kan uppstå på grund av skada på njurtubuliceller
- fettlever

Kontakta läkare om du tror att du kan ha någon av dessa allvarliga biverkningar.

Övriga eventuella biverkningar

De vanligaste biverkningarna

Följande biverkningar är **mycket vanliga** (kan uppträda hos fler än 1 av 10 patienter):

- yrsel, huvudvärk, diarré, illamående, kräkningar
- utslag (inklusive röda prickar eller fläckar ibland med blåsbildning och svullnad av huden), som kan vara allergiska reaktioner
- svaghetskänsla

Prover kan också visa:

- sänkning av fosfathalten i blodet
- förhöjda halter av kreatinkinaser i blodet som kan ge muskelsmärta och muskelsvaghet

Följande biverkningar är **vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 10 patienter):

- allergiska reaktioner
- koordinations- och balansstörningar
- orolig eller deprimerad
- sömnsvårigheter, onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, dåsighet
- smärta, buksmärta
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider, känsla av uppsvällighet, gasbildning
- ingen aptit
- trötthet

- klåda
- missfärgning av huden inklusive mörka fläckar på huden som ofta börjar på händerna och fotsulorna

Prover kan också visa:

- lågt antal vita blodkroppar (en sänkning av antalet vita blodkroppar kan innebära att du är mer benägen att få infektion)
- lever- och bukspottskörtelbesvär
- förhöjda halter av fettsyror (triglycerider), bilirubin i blodet eller förhöjt blodsocker

Följande biverkningar är **mindre vanliga** (kan uppträda hos upp till 1 av 100 patienter):

- muskelnedbrytning, muskelsmärta eller muskelsvaghet
- anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- känsla av att det snurrar eller svindel, susningar, ringningar eller annat ihållande ljud i öronen
- dimsyn
- frossbrytningar
- bröstförstoring hos män
- minskad sexualdrift
- vallningar
- muntorrhet
- aptitökning

Prover kan också visa:

- sänkta kaliumhalter i blodet
- förhöjda kreatininhalter i blodet
- proteiner i urinen
- förhöjda kolesterolhalter i blodet

Nedbrytningen av muskler, nedsatt benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer), muskelsmärta, muskelsvaghet och sänkta kalium- eller fosfathalter i blodet kan förekomma på grund av skada på njurtubuliceller.

Följande biverkningar är **sällsynta** (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 patienter):

- kliande hudutslag orsakade av reaktion av solljus

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Skriv datumet som burken öppnades på etiketten och/eller kartongen på avsett område. Använd inom 30 dagar från första öppningstillfället.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. En filmdragerad tablett Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som maleat).
- Övriga innehållsämnen i tablettens är kroskarmellosnatrium, kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriummetabisulfit, laktosmonohydrat och röd järnoxid (E171).
- Detta läkemedel innehåller natriummetabisulfit och laktos. Se avsnitt 2.
- Övriga innehållsämnen i tablettfilmhöljet är gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), makrogol, poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmdragerade tabletter är rosa kapselformade tabletter, märkta med ”M” på ena sidan och ”TME” på andra sidan.

Detta läkemedel finns i plastflaskor som innehåller torkmedel märkt ”FÅR INTE FÖRTÄRAS” och 30 tabletter och i multipelförpackningar med 90 tabletter fördelade på 3 burkar, av vilka var och en innehåller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

Tillverkare

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungern

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

Frankrike

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Irland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Mylan EPD 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

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Storbritannien

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats och på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se> <http://www.ema.europa.eu>.