

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg efavirenz (efavirenzum), 200 mg emtricitabin (emtricitabinum) og 245 mg tenofovirdisoproxil (tenofovirum disoproxilum) (som succinat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmovertrukne tabletter er lys orange-lyserøde ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter. Tabletdimension: 20 × 11 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

### 4.2 Dosering og administration

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

#### Dosering

##### *Voksne*

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

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka så snart som muligt og derefter fortsætte med den

normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

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

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

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

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

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

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

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør administreres med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør ikke gives til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er det nødvendigt med justering af dosisintervallet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krkas farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med let leversygdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klasse A) kan behandles med den dosis, der normalt anbefales for Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet, der er relateret til efavirenz (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvis behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka seponeres hos patienter, der har både hiv og HBV, bør disse patienter monitoreres tæt for tegn på forværring af hepatitis (se pkt. 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krkas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

### Administration

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

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

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

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

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

Administration til patienter med:

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

Samtidig administration med lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet (proarytmika).

Disse lægemidler omfatter:

- antiarytmika af klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika, herunder stoffer fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol- og triazol-antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flecainid
- visse antimalariamidler

- methadon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1)

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Samtidig administration med andre lægemidler

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

Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og didanosin frarådes, da didanosin-eksponeringen øges signifikant efter samtidig administration af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.5), hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var dødelige.

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

Der foreligger ingen data om sikkerheden og virkningen af efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Samtidig brug af Ginkgo bilobaekstrakt frarådes (se pkt. 4.5).

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

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

##### Opportunistiske infektioner

Patienter, der får Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre hiv-relaterede komplikationer og bør derfor fortsætte under tæt klinisk observation af læger, der har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

##### Overførsel af hiv

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

##### Virkning af mad

Administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sammen med mad kan øge efavirenz-eksponeringen (se pkt. 5.2) og kan føre til øget bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.8). Det

anbefales, at Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tages på tom mave, helst ved sengetid.

### Leversygdom

Efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil farmakokinetik, sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med signifikante, tilgrundliggende leversygdomme (se pkt. 5.2).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Da efavirenz hovedsageligt metaboliseres ved hjælp af CYP-systemet, bør forsigtighed udvises ved administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til patienter med let nedsat leverfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt med henblik på efavirenz-bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet. Der bør regelmæssigt udføres laboratorietests til evaluering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

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

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

### *Leverproblemer*

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

### *Patienter med hiv, som samtidigt er inficerede med hepatitis B-(HBV) eller C-(HVC)-virus*

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med CART, er der en øget risiko for svære og potentielt dødelige, hepatiske bivirkninger.

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

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

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

### QTc-forlængelse

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

#### Psykiatriske symptomer:

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

#### Symptomer fra nervesystemet:

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

#### Krampeanfald

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

#### Nedsat nyrefunktion

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør ikke anvendes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er det nødvendigt med justering af emtricitabin- og tenofovir disoproxil dosis, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2). Brug af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Hvis samtidig brug af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og nefrotoksiske lægemidler (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir, interleukin-2) er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt (se pkt. 4.5).

Hos patienter i behandling med tenofovir disoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosis behandling med non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

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

Det anbefales, at man beregner kreatininclearance hos alle patienter forud for initiering af behandling

med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Desuden skal nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med nedsat nyrefunktion i anamnesen eller patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

Hvis serumphosphat er <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentrationen i blodet samt glucosekoncentrationen i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er et kombinationsprodukt og dosisintervallet for de enkelte komponenter ikke kan justeres, bør behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka seponeres hos patienter med bekræftet kreatininclearance < 50 ml/min eller fald i serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager. Hvis seponering af behandling med en af komponenterne i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er indiceret, eller hvis dosismodificering er påkrævet, er separate efavirenz-, emtricitabin- og tenofovirdisoproxil-præparater tilgængelige.

### Knogleeffekter

I et 144-ugers klinisk studie, som sammenlignede tenofovirdisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz til antiretroviral-naive patienter, blev der observeret små fald i knoglemineraltætheden i hofte og rygsøjle i begge behandlingsgrupper. Fald i knoglemineraltætheden i rygsøjlen samt ændringer i knoglebiomarkørerne fra *baseline* var signifikant større i tenofovirdisoproxil-behandlingsgruppen ved 144 uger. Fald i knoglemineraltætheden i hoften var signifikant større i denne gruppe indtil uge 96. Der var imidlertid ingen øget risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante knogleabnormiteter i løbet af de 144 uger.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitsstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. Alternative behandlingsregimer bør overvejes til patienter med osteoporose med høj risiko for frakturer.

Knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) kan forekomme i forbindelse med proximal renal tubulopati (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om knogleabnormiteter, bør relevant konsultation foretages.

### Hudreaktioner

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

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i



visse tilfælde fundet evidens for en behandlingsvirkning, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

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

#### Immunreaktiveringssyndrom:

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

Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

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

#### Osteonekrose

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

#### Patienter med hiv-1 med stammer som har mutationer

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør undgås til patienter inficeret med hiv-1, som har K65R-, M184V/I- eller K103N-mutationer (se pkt. 4.1 og 5.1).

#### Ældre

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

#### Natrium

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

væsentlige natrium-fri.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

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

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

##### Interaktion med cannabinoid-test

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

##### Kontraindikationer for samtidig brug

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka må ikke administreres sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin), da hæmning af disses metabolisme kan føre til alvorlige livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

##### *Elbasvir/grazoprevir*

Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af det virologiske respons på elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.3 og tabel 1).

##### *Voriconazol*

Samtidig administration af efavirenz og voriconazol standarddoser er kontraindiceret. Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er et fastdosis-kombinationsprodukt, kan efavirenzdosis ikke ændres; voriconazol og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka må

derfor ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.3 og tabel 1).

#### *Perikon (Hypericum perforatum)*

Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og perikon eller naturlægemidler, der indeholder perikon, er kontraindiceret. Efavirenz' plasmakoncentrationer kan reduceres ved samtidig brug af perikon. Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Hvis en patient allerede tager perikon, skal dette middel seponeres, og de virale koncentrationer og om muligt efavirenz-koncentrationerne skal kontrolleres. Efavirenz-koncentrationen kan stige, når perikon seponeres. Den inducerende virkning af perikon kan vare ved i mindst 2 uger efter seponering (se pkt. 4.3).

#### *QT-forlængende lægemidler*

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

#### Samtidig administration frarådes

##### *Atazanavir/ritonavir:*

Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til en doseringsanbefaling for atazanavir/ritonavir i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka frarådes derfor (se tabel 1).

##### *Didanosin*

Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og didanosin frarådes (se pkt. 4.4 og tabel 1).

##### *Sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*

Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4 og tabel 1).

#### *Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne*

Da emtricitabin og tenofovir primært elimineres via nyrerne, kan samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær udskillelse (f.eks. cidofovir) øge serumkoncentrationen af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør undgås sammen med samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

#### Andre interaktioner

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

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

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Virkning på medicinniveauer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub>	Anbefaling vedr. samtidig administration af
---------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

	C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Hiv-antivirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/ritonavir/ tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10)  Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og tenofovir medførte øget eksponering for tenofovir. Højere tenofovir-koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger inklusive nyrelidelser.	Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka frarådes.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% til ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% til ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5% til ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs C <sub>min</sub> kan have negativ indflydelse på virkningen af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning.  Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir frarådes.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  *lavere end de anbefalede doser; lignende fund forventes med de anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4-induktion)  Efavirenz: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4-hæmning)	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt kan medføre suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . Hvis Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka skal anvendes sammen med darunavir/ritonavir, bør regimet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Darunavir/ritonavir bør anvendes med forsigtighed sammen med
Darunavir/ritonavir/tenofovirdisopr oxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)  *lavere end den anbefalede dosis	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka. Se afsnittet om ritonavir nedenfor.
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt. På grund af forskellige eliminationsveje forventes ingen interaktion.	Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, især hos patienter med underliggende systemisk sygdom eller nyresygdom, eller hos patienter,

		som får nefrotoksiske lægemidler.	
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og fosamprenavir/ritonavir kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Se afsnittet om ritonavir nedenfor.	
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.		
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovir disoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.		
Indinavir/efavirenz (800 mg q8t/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40%  En lignende reduktion i indinavir eksponering blev observeret når indinavir 1000 mg q8h blev givet sammen med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion) Mht. samtidig administration af efavirenz og lavdosis ritonavir i kombination med en protease-hæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor.	Der er kun utilstrækkelige data til doseringsanbefaling for indinavir, når dette doseres sammen med Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka. Den kliniske signifikans af reducerede indinavirkoncentrationer er ikke fastslået, men omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion bør overvejes, når der vælges et regime, der indeholder både efavirenz, en Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka-komponent samt indinavir.	
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8t/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔		
Indinavir/tenofovir disoproxil (800 mg q8t/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔		
Lopinavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)  Højere tenofovirkoncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger inklusive nyrelidelser.		Der er kun utilstrækkelige data tilgængelige til doseringsanbefaling for lopinavir/ritonavir, når dette doseres sammen med Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka. Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka frarådes.
Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz	Væsentligt fald i lopinavir-eksponeringen, hvilket nødvendiggør justering af lopinavir-/ritonavirdosis. Når det blev anvendt i kombination med efavirenz og to NRTI'er, gav lopinavir/ritonavir 533/133 mg (bløde kapsler) to gange dagligt de samme lopinavirplasma-koncentrationer sammenlignet med lopinavir/ritonavir (bløde		

Lopinavir/ritonavir-tabletter/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	kapsler) 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz (historiske data).  Lopinavir-koncentrationer: ↓ 30-40%  Lopinavir-koncentrationer: samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz. Justering af lopinavir-/ritonavirdosis er nødvendig ved administration sammen med efavirenz. Mht. samtidig administration af efavirenz og lavdosis ritonavir i kombination med en protease-hæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) AUC aften: ↔ C <sub>max</sub> morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) C <sub>max</sub> aften: ↔ C <sub>min</sub> morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) C <sub>min</sub> aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)  Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme)  Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, tålte kombinationen ikke godt (f.eks. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesi og forhøjede leverenzzymer). Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige vedr. tolerancen over for efavirenz sammen med lavdosis ritonavir (100 mg, én eller to gange dagligt).	Samtidig administration af ritonavir i doser på 600 mg og Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka frarådes. Når Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka anvendes sammen med lavdosis ritonavir, bør muligheden for øget forekomst af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes pga. mulig farmakodynamisk interaktion.
Ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Ritonavir/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Mht. samtidig administration af efavirenz og lavdosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer se afsnittet om ritonavir ovenfor.	Kun utilstrækkelige data er tilgængelige til en doseringsanbefaling for saquinavir/ritonavir, når dette doseres sammen med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka. Samtidig administration af saquinavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/-
Saquinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil	Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret samtidig med saquinavir forstærket med ritonavir.	Tenofovir disoproxil Krka frarådes. Anvendelse af Efavirenz/Emtricitabine/-
Saquinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	Tenofovir disoproxil Krka i kombination med saquinavir som den eneste protease-hæmmer frarådes.
<b>CCR5-antagonister</b>		
Maraviroc/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12t</sub> : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62)	Se produktresuméet for det lægemiddel, der indeholder maraviroc.

	Efavirenzkoncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning.	
Maraviroc/tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12t</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovirkoncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning.	
Maraviroc/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>Integrase strand transfer-hæmmer</b>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkelt dosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12t</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og raltegravir kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Raltegravir/tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C <sub>12t</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (interaktionsmekanismen er ukendt)  Tenofovir: AUC: ↓ 10% C <sub>12t</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegravir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>NRTIer og NNRTIer</b>		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med efavirenz og NRTIer bortset fra lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoproxil. Klinisk signifikante interaktioner blev ikke fundet og forventes ikke, da NRTIer metaboliseres via en anden vej end efavirenz, og det ville være usandsynligt, at de ville konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje.	Grundet ligheden mellem lamivudin og emtricitabin, en Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka-komponent, bør Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka ikke gives samtidigt med lamivudin (se pkt. 4.4).
NNRTIer/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to NNRTIere ikke viste sig at være gavnlige mht. virkning og sikkerhed anbefales samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og en anden NNRTIer ikke.
Didanosin/tenofoviridisoproxil	Samtidig indgivelse af tenofovir disoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øge risikoen for didanosin-relaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var fatale. Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin i en dosis på 400 mg dagligt er blevet associeret med et signifikant fald i CD4-celletal, hvilket muligvis skyldes en intracellulær interaktion, som øger phosphoryleret (dvs. aktivt) didanosin. I forbindelse med en reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil er der blevet rapporteret	Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og didanosin frarådes (se pkt. 4.4).

	om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer.	
Didanosin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	
Didanosin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>Hepatitis C antivirale lægemidler</b>		
Elbasvir/grazoprevir + efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C<sub>max</sub>: ↓ 45 % (CYP3A4 eller P-gp-induktion – virkning på elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C<sub>max</sub>: ↓ 87 % (CYP3A4 eller P-gp-induktion – virkning på grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af det virologiske respons på elbasvir/grazoprevir. Dette skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir/grazoprevir på grund af CYP3A4- eller P-gp-induktion. Se produktresuméet for elbasvir/grazoprevir for yderligere oplysninger.
Boceprevir/efavirenz (800 mg q8t/600 mg q.d.)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C<sub>max</sub>: ↔ 8% C<sub>min</sub>: ↓ 44%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ 20% C<sub>max</sub>: ↔ 11% (CYP3A-induktion - virkning på boceprevir) *0-8 timer</p> <p>Ingen virkning (↔) er lig en reduktion i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 20% eller en stigning i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 25%.</p>	Dal-plasmakoncentrationen af boceprevir blev reduceret, når det blev administreret sammen med efavirenz, et aktivt stof i Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka. Den kliniske konsekvens af denne observerede reduktion i dal-boceprevir-koncentrationen er ikke blevet vurderet direkte.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdi soproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:</p>	Der kræves ingen dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).



	AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)  GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)	Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir og voxilaprevir. Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interaktion er kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir.  <i>Forventet:</i> Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)  GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka og sofosbuvir kan administreres samtidigt uden dosisjustering
Simeprevir/efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92)	Samtidig administration af simeprevir og efavirenz, et aktivt stof i Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka,

	<p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Ingen virkning (↔) er lig en reduktion i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 20% eller en stigning i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 25%.  (CYP3A4-induktion)</p>	<p>resulterede i signifikant nedsat simeprevir-plasmakoncentration på grund af efavirenz-forårsaget CYP3A-induktion, som kan resultere i manglende terapeutisk virkning af simeprevir. Samtidig administration af simeprevir og Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka frarådes.</p>
Simeprevir/emtricitabin	<p>Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion, da simeprevir og emtricitabin elimineres via forskellige eliminationsveje.</p>	
Simeprevir/tenofovirdisoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Simeprevir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔    Tenofovir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Ingen virkning (↔) er lig en reduktion i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 20% eller en stigning i den estimerede gennemsnitlige ratio på ≤ 25%.</p>	
<b>Antibiotika</b>		
Clarithromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Clarithromycin:  AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46)  C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35)    Clarithromycin  14-hydroxymetabolit:  AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53)  C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69)    Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19)  (CYP3A4-induktion)    Udslæt udvikledes hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin.</p>	<p>Den kliniske signifikans af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentrationer er ukendt. Alternativer til clarithromycin (f.eks. azithromycin) kan overvejes. Andre makrolide antibiotika, så som erythromycin, er ikke blevet undersøgt i kombination med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka.</p>
Clarithromycin/emtricitabin	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p>	
Clarithromycin/tenofovirdisoproxil	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p>	
<b>Antimykobakterielle lægemidler</b>		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Rifabutin:  AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47)  C<sub>max</sub>: ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46)  C<sub>min</sub>: ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56)    Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1)  (CYP3A4-induktion)</p>	<p>Den daglige rifabutindosis bør øges med 50%, når det gives sammen med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka. Overvej at fordoble rifabutindosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen i kombination med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka. Den kliniske virkning af denne</p>
Rifabutin/emtricitabin	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p>	
Rifabutin/tenofovirdisoproxil	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p>	

		dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2).
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Når Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka tages sammen med rifampicin hos patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan yderligere 200 mg/dag (800 mg i alt) efavirenz give samme eksponering som en daglig efavirenz dosis på 600 mg, når det tages uden rifampicin. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret.
Rifampicin/tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Justering af rifampicin-dosis frarådes, når dette gives sammen med Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka.
Rifampicin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>Antimykotika</b>		
Itraconazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazol-koncentrationerne: CYP3A4-induktion)  Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Da der ikke kan gives nogen doseringsanbefaling for itraconazol, når det anvendes sammen med Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka, bør en alternativ antimykotisk behandling overvejes.
Itraconazol/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Itraconazol/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Posaconazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G-induktion)	Samtidig brug af posaconazol og Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka bør undgås, med mindre fordelene for patienten overstiger risici.
Posaconazol/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Posaconazol/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Voriconazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61%  Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)	Da Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka er et fast-dosis kombinationsprodukt, kan efavirenz dosis ikke ændres; voriconazol og Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka må derfor ikke administreres samtidigt.

	Samtidig administration af standarddoser af efavirenz og voriconazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
Voriconazole/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Voriconazole/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>Midler mod malaria</b>		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser hver med 4 tabletter i 3 dage/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21%  Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38%  Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔  Efavirenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	Da nedsatte koncentrationer af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan føre til en nedsat virkning mod malaria, bør der udvises forsigtighed, når Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka og artemether/lumefantrin-tabletter administreres samtidigt.
Artemether/lumefantrin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Artemether/lumefantrin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/600 mg q.d.)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Samtidig administration af atovaquon/proguanil og Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka bør undgås.
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44)  Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- CYP2B6-induktion)  Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke blevet undersøgt.	Der kan ikke gives doseringsanbefaling for anvendelsen af Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka sammen med carbamazepin. Et alternativt krampestillende lægemiddel bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt.
Carbamazepin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Carbamazepin/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Phenytoin, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Reduktion eller øgning af phenytoins	Når Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka administreres sammen med et

	plasmakoncentrationer, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer, er mulig med efavirenz.	krampestillende lægemiddel, som er et substrat for CYP-isozymer, bør monitorering af de krampestillende koncentrationer foretages.
Valproat/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af efavirenz. Begrænsede data antyder, at der ikke er nogen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af valproat.	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og valproat kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Patienterne skal monitoreres for kontrol af kramper.
Valproat/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Valproat/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Vigabatin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion, da vigabatin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og det er usandsynligt, at de vil konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og vigabatin eller gabapentin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Vigabatin/emtricitabine Gabapentin/emtricitabine	Interaktion er ikke undersøgt.	
Vigabatin/tenofovirdisoproxil Gabapentin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Warfarins eller acenocoumarols plasmakoncentrationer og virkninger kan muligvis forhøjes eller reduceres af efavirenz.	Justering af warfarin- eller acenocoumaroldosis kan være påkrævet, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRIer)</b>		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktion)	Når sertralin administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka, bør øgning af sertralin-dosis styres af klinisk respons.
Sertralin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Sertralin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og paroxetin kan administreres uden dosisjustering.
Paroxetin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Paroxetin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. en stærk CYP2D6-hæmmende virkning, kan en lignende mangel på interaktion forventes for fluoxetin.	Efavirenz/Emtricitabine/- Tenofovir disoproxil Krka og fluoxetin kan administreres uden dosisjustering.
Fluoxetin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Fluoxetin/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>Noradrenalin- og dopamin-reuptake-hæmmer</b>		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkelt dosis (protraheret frigivelse)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47)  Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropion-dosis bør styres af klinisk respons, men den maksimalt anbefalede bupropion-dosis bør ikke overskrides. Justering af efavirenz-dosis er ikke nødvendig.
Bupropion/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Bupropion/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER</b>		
<b>Calciumantagonister</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75)  Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75)  N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)  Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Øgningen af efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for klinisk signifikant.	Når diltiazem administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka, bør justering af diltiazem-dosis styres af klinisk respons (se produktresumé for diltiazem).
Diltiazem/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Diltiazem/tenofoviridisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin Nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil. Når efavirenz administreres samtidigt med en calciumantagonist, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er reduktion af calciumantagonistens plasmakoncentrationer mulig.	Dosisjustering af calciumantagonister, når disse administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka, bør styres af klinisk respons (se produktresuméet for calciumantagonisten).
<b>LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER</b>		
<b>HMG Co-A Reduktasehæmmere</b>		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26)  2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23)  4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51)  Totalt antal aktive HMG CoA reductasehæmmere:	Kolesterolkoncentrationerne bør monitoreres regelmæssigt. Justering af atorvastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka (se produktresuméet for atorvastatin).

	AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	
Atorvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atorvastatin/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolkoncentrationerne bør monitoreres regelmæssigt. Justering af pravastatin-dosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka (se produktresuméet for pravastatin).
Pravastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Pravastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79)  Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58)  Totalt antal aktive HMG CoA reductase hæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induktion)  Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC eller C <sub>max</sub> værdier.	Kolesterolkoncentrationerne bør monitoreres regelmæssigt. Justering af simvastatin-dosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka (se produktresuméet for simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Simvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles hovedsageligt uændret via fæces, hvorfor interaktion med efavirenz ikke forventes.	Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka og rosuvastatin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Rosuvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>HORMONKONTRACEPTIVA</b>		
Oral: Ethinylestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25)  Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85)  Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme)  Efavirenz: ingen klinisk signifikant interaktion. Den kliniske signifikans af disse virkninger er ukendt.	En pålidelig kontraceptiv barriere metode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Ethinylestradiol/ tenofovirdisoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

	Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestim/ethinylestradiol/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkeltdosis DMPA)	I et 3-måneders interaktionsstudie var der ingen signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre for MPA mellem de patienter, der fik efavirenz-holdig antiretroviral behandling og de patienter, der ikke fik antiretroviral behandling. Andre investigatoreer kom frem til lignende resultater, selvom plasmakoncentrationerne for MPA var mere variable i det andet studie. I begge studier forblev progesteronplasmakoncentrationerne hos de patienter, der fik efavirenz og DMPA, lave i overensstemmelse med undertrykkelsen af ovulationen.	Grundet den begrænsede tilgængelige information, skal en pålidelig kontraceptiv barriere metode anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
DMPA/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
DMPA/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Reduceret eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induktion). Efter markedsføring har der lejlighedsvis været rapporteret kontraceptiva-svigt med etonogestrel hos patienter eksponeret for efavirenz.	En pålidelig kontraceptiv barriere metode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Etonogestrel/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER</b>		
Immunsuppressiva, som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. ↓ eksponering af det immunsupprimerende lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion). Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz-eksponeringen.	Dosisjustering af det immunsupprimerende lægemiddel kan være nødvendig. Tæt monitorering af immunsuppressiva-koncentrationerne i mindst to uger (indtil stabile koncentrationer er nået) anbefales, når behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/-Tenofovir disoproxil Krka indledes eller seponeres.
Tacrolimus/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24t</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24t</sub> : ↔  Tenofovirdisoproxil AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24t</sub> : ↔	
<b>OPIOIDER</b>		
Metadon/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induktion)  I et studie med hiv-inficerede stofmisbrugere, resulterede samtidig administration af efavirenz og metadon i et fald i metadons plasmakoncentrationer og abstinenssymptomer. Metadondosis blev i	Samtidig administration med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør undgås pga. risikoen for QTc-forlængelse (se pkt. 4.3).



	gennemsnit øget 22% for at mildne abstinenssymptomerne.	
Metadon/tenofovirdisopoxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadon/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71%  Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af reduktionen i eksponering for buprenorfin, udviste ingen af patienterne abstinenssymptomer. Justering af buprenorfin-dosis er muligvis ikke nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
Buprenorfin/naloxon/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Buprenorfin/naloxon/tenofovirdisopoxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

<sup>1</sup> Den primære cirkulerende metabolit af sofosbuvir.

#### Studier, der blev udført med andre lægemidler

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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

Graviditet bør undgås hos kvinder, der får Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Kvinder i den fertile alder bør altid få foretaget graviditetstest før initiering af behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

##### Kontraception til mænd og kvinder

Barrierekontraception bør altid anvendes sammen med andre kontrceptiva (f.eks. orale eller andre hormonkontraceptiva, se pkt. 4.5) under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

På grund af efavirenz's lange halveringstid anbefales det at tage hensigtsmæssige kontrceptive forholdsregler i 12 uger efter seponering af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

##### Graviditet

###### *Efavirenz*

Der har været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocele, alle hos mødre, der i første trimester havde været eksponeret for efavirenz-holdige

regimer (eksklusive efavirenz-holdige kombinationstabletter i faste doser). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med fastdosis-kombinationstabletten indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

Fra juli 2013 har Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) modtaget prospektive rapporter om 904 graviditeter, der har været eksponeret for efavirenz-holdige regimer i første trimester, og som resulterede i 766 levende fødsler. Der blev rapporteret om ét barn med neuralrørsdefekt, og frekvensen og mønsteret for andre fødselsdefekter var de samme som hos børn, der havde været eksponeret for regimer uden efavirenz samt hos hiv-negative kontroller. Forekomsten af neuralrørsdefekt i befolkningen generelt er 0,51 tilfælde pr. 1.000 levende fødsler.

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

#### *Emtricitabin og tenofoviridisoproxil:*

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

#### Amning

Efavirenz, emtricitabin og tenofovir udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af efavirenz, emtricitabin og tenofovir på det ammede barn.

En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbørn anbefales det generelt, at hiv-inficerede kvinder ikke ammer deres børn.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Kombinationen af efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil er blevet undersøgt hos 460 patienter, enten som fast-dosis kombinationstabletten efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (studie AI266073) eller som præparater indeholdende de aktive stoffer (studie GS01934). Bivirkningerne var

generelt sammenlignelige med bivirkningerne fra tidligere studier af de individuelle komponenter. De hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, hos patienter, der blev behandlet i op til 48 uger i studie A1266073, var psykiske forstyrrelser (16%), lidelser i nervesystemet (13%) og gastrointestinale forstyrrelser (7%).

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

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

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

Administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sammen med mad kan øge efavirenz-eksponeringen og kan medføre en højere bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

*Bivirkninger som er forbundet med anvendelse af efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil:*  
Bivirkninger [rapporteret i studie A1266073 (over 48 uger, n=203)], som opstod under behandlingen, og som blev anset for muligvis eller sandsynligvis at være relateret til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, og som ikke er blevet relateret til et af de aktive stoffer i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, omfatter:

Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

- Anoreksi

Ikke almindelig

- Mundtørhed
- Usammenhængende tale
- Øget appetit
- Nedsat libido
- Myalgi

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

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blod og lymfesystem:</i>			
Almindelig		Neutropeni	
Ikke almindelig		Anæmi <sup>1</sup>	
<i>Immunsystemet:</i>			
Almindelig		Allergisk reaktion	

	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabin</b>	<b>Tenofoviridisoproxil</b>
Ikke almindelig	Overfølsomhed		
<i>Metabolisme og ernæring:</i>			
Meget almindelig			Hypophosphatæmi <sup>2</sup>
Almindelig	Hypertriglyceridæmi <sup>3</sup>	Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi <sup>3</sup>		Hypokaliæmi <sup>2</sup>
Sjældne			Laktatacidose
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>			
Almindelig	Depression (svær hos 1,6%) <sup>3</sup> , angst <sup>3</sup> , abnorme drømme <sup>3</sup> , søvnløshed <sup>3</sup>	Abnorme drømme, søvnløshed	
Ikke almindelig	Suicidalforsøg <sup>3</sup> , suicidal tanker <sup>3</sup> , psykose <sup>3</sup> , mani <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , hallucinationer <sup>3</sup> , eufori <sup>3</sup> , affektlabilitet <sup>3</sup> , forvirret tilstand <sup>3</sup> , agitation <sup>3</sup> , katatoni <sup>3</sup>		
Sjældne	Fuldbyrdet selvmord <sup>3,4</sup> , vrangforestillinger <sup>3,4</sup> , neuroser <sup>3,4</sup>		
<i>Nervesystemet:</i>			
Meget almindelig		Hovedpine	Svimmelhed
Almindelig	Cerebellære koordinations- og balanceforstyrrelser <sup>3</sup> , døsigthed (2,0%) <sup>3</sup> , hovedpine (5,7%) <sup>3</sup> , opmærksomhedsforstyrrelser (3,6%) <sup>3</sup> , svimmelhed (8,5%) <sup>3</sup>	Svimmelhed	Hovedpine
Ikke almindelig	Kramper <sup>3</sup> , amnesi <sup>3</sup> , abnorm tankevirksomhed <sup>3</sup> , ataksi <sup>3</sup> , unormal koordination <sup>3</sup> , agitation <sup>3</sup> , tremor		
<i>Øjne:</i>			
Ikke almindelig	Sløret syn		
<i>Øre og labyrint:</i>			
Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo		
<i>Vaskulære sygdomme:</i>			
Ikke almindelig	Ansigtserødme		
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>			
Meget almindelig		Diarré, kvalme	Diarré, opkastning, kvalme
Almindelig	Diarré, opkastning, abdominalsmerter, kvalme	Forhøjet amylase herunder forhøjet pancreas-amylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	Abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig	Pancreatitis		Pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>			
Almindelig	Forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT), forhøjet alaninamino-transferase (ALAT), forhøjet gammaglutamyl-transferase (GGT)	Forhøjet serum ASAT og/eller forhøjet serum ALAT, hyperbilirubinæmi	Forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig	Akut hepatitis		
Sjældne	Leversvigt <sup>3,4</sup>		Steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv</i>			

	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabin</b>	<b>Tenofovirdisoproxil</b>
Meget almindelig	Udslæt (moderat-svær 11,6%, alle grader 18%) <sup>3</sup>		Udslæt
Almindelig	Pruritus	Vesikuløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering) <sup>1</sup>	
Ikke almindelig	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme <sup>3</sup> , svært udslæt (<1%)	Angioødem <sup>4</sup>	
Sjældne	Fotodermatitis		Angioødem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv:</b>			
Meget almindelig		Forhøjet kreatininkinase	
Ikke almindelig			Rabdomyolyse <sup>2</sup> , muskelsvækkelse <sup>2</sup>
Sjældne			Osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>2,4</sup> , myopati <sup>2</sup>
<b>Nyrer og urinveje:</b>			
Ikke almindelig			Forhøjet kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati herunder Fanconis syndrom
Sjældne			Nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>4</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<b>Det reproduktive system og mammae:</b>			
Ikke almindelig	Gynækomasti		
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Meget almindelig			Asteni
Almindelig	Træthed	Smerter, asteni	

<sup>1</sup> Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) meget almindelig, når emtricitabin blev administreret til pædiatriske patienter.

<sup>2</sup> Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

<sup>3</sup> Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for flere detaljer.

<sup>4</sup> Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for enten efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter behandlet med efavirenz i kliniske studier (n=3.969) eller eksponeret for emtricitabin i randomiserede, kontrollerede kliniske studier - (n=1.563) eller eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Udslæt*

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

### *Psykiatriske symptomer*

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

#### *Symptomer fra nervesystemet*

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

#### *Leversvigt med efavirenz*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Interaktion med didanosin*

Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og didanosin anbefales ikke, da det resulterer i en stigning i systemisk eksponering for didanosin på 40-60%, hvilket kan øge risikoen for didanosin-relaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var fatale.

#### *Metaboliske parametre*

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

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

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

#### *Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krkas sikkerhed hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

#### Andre særlige populationer

##### *Ældre*

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

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da tenofoviridisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle patienter med let nedsat nyrefunktion, som behandles med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

#### *Patienter som samtidigt er inficerede med hiv+HBV eller hiv+HCV:*

Det var kun et begrænset antal patienter, som samtidigt var inficerede med HBV (n=13) eller HCV (n=26) i studie GS01934. Bivirkningsprofilen for efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil hos patienter, som samtidigt var inficerede med hiv+HBV eller hiv+HCV, lignede den, der observeredes hos patienter, som kun var inficerede med hiv. Som det kunne forventes, forekom ASAT- og ALAT-forhøjelser imidlertid hyppigere hos denne patientpopulation end hos den generelle hiv-inficerede population.

#### *Forværring af hepatitis efter seponering af behandling:*

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

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

### Behandling

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Efavirenz er en NNRTI af hiv-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af hiv-1 revers transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant human immundeficient virus-2 (hiv-2) RT eller cellulære deoxyribonukleinsyre (dna) polymeraser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eller  $\delta$ ). Emtricitabin er en nukleosidanalogue af cytidin. Tenofoviridisoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, der er en nukleosidmonophosphat (nukleotid) analog af adenosinmonophosphat.

Emtricitabin og tenofovir phosphoryleres af cellezymer til at danne henholdsvis emtricitabintriphosphat og tenofoviridiphosphat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan phosphoryleres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintriphosphat og tenofoviridiphosphat hæmmer kompetitivt hiv-1 revers transkriptase, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

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

### Kardiologisk elektrofysiologi

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

### Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

### Resistens

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

Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og NRTier er lille på grund af de forskellige bindingssteder og virkningsmekanisme. Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og PI'er er lille på grund af de forskellige involverede enzymangrebspunkter.

Der er observeret resistens over for emtricitabin og tenofovir *in vitro* og hos nogle hiv-1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V- eller M184I-substitution i RT med emtricitabin eller K65R-substitution i RT med tenofovir. Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovir og



zidovudin. K65R-mutationen kan desuden selekteres ved hjælp af abacavir eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed over for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproxil bør undgås hos patienter med hiv-1 med stammer, som har K65R-mutationer. Både K65R- og M184V/I-mutationer forbliver fuldt ud følsomme over for efavirenz. Desuden er en K70E-substitution i hiv-1-RT blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir på lavt niveau.

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

*In vivo-resistens (antiretroviral-naive patienter):*

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

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

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

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovirdisoproxil (N=244)	Efavirenz+lamivudin/ zidovudin (N=243)
Resistensanalyse i uge 144	19	31
Behandlingsgenotyper	19 (100%)	29 (100%)
Efavirenz-resistens <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	0	2 (7%)

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

<sup>1</sup> Andre efavirenz resistensmutationer omfattede A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), og M230L (n=1).

<sup>2</sup> Thymidin-analogassocierede mutationer omfattede D67N (n=1) og K70R (n=1).

I den åbne forlængelsesfase af studie GS-01-934, hvor patienterne fik efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på tom mave, blev der observeret yderligere 3 tilfælde af resistens. Alle 3 patienter havde fået en fastdosis-kombination af lamivudin og zidovudin og efavirenz i 144 uger og skiftede derefter til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. To patienter med bekræftet virologisk *rebound* udviklede NNRTI-resistens-associerede substitutioner over for

efavirenz, herunder K103N-, V106V/I/M- og Y188Y/C-revers transkriptase-substitutioner ved uge 240 (96 uger på efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil) og ved uge 204 (60 uger på efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil). En tredje patient havde præ-eksisterende NNRTI-resistens-associerede substitutioner over for efavirenz og M184V-revers transkriptase-substitutionen associeret med resistens over for emtricitabin ved inklusionen i den forlængede fase med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil og oplevede et suboptimalt virologisk respons og udviklede K65K/R-, S68N- og K70K/E-substitutioner associeret med resistens over for NRTI ved uge 180 (36 uger på efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil).

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

### Klinisk virkning og sikkerhed

I et 144-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934), hvor antiretroviralt-behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter enten fik et regime en gang dagligt af efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller en fast kombination af lamivudin og zidovudin, som blev givet to gange dagligt og efavirenz en gang dagligt (se produktresuméet for efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil). Patienter, som fuldførte 144 ugers behandling med enten den ene eller den anden af behandlingsarmene i GS-01-934, fik mulighed for at fortsætte i en åben forlængelsesfase af studiet med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på tom mave. Data er tilgængelige fra 286 patienter, der skiftede til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil: 160 havde tidligere fået efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil, og 126 havde tidligere fået lamivudin/zidovudin og efavirenz. Høje rater af virologisk suppression blev opretholdt af patienterne fra begge de initiale behandlingsgrupper, der så fik efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i den åbne forlængelsesfase af studiet. Efter 96 uger med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil-behandling forblev hiv-1 RNA-plasmakoncentrationerne < 50 kopier/ml hos 82% af patienterne, og < 400 kopier/ml hos 85% af patienterne (intention to treat-analyse (ITT), missing = failure).

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

**Tabel 4: 48ugers virkningtdata fra studie AI266073, hvor efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil blev administreret til virologisk supprimerede patienter i antiretroviral kombinationsbehandling.**

Endpoint	Behandlingsgruppe		Forskel mellem efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil og originalt behandlingsregime (95% CI)
	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) n/N (%)	Blev i originalt behandlingsregime (n=97) n/N (%)	
<b>Patienter med hiv-1 RNA &lt; 50 kopier/ml</b>			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% til 25,6%)

M=Ekskludere	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% til 6,7%)
M=Failure	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% til 9,3%)
Modificeret LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% til 2,7%)
<b>Patienter med hiv1 RNA &lt; 200 kopier/ml</b>			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% til 2,2%)
M=Ekskludere	181/181 (100%)	87/87	0% (-2,4% til 4,2%)
M=Failure	181/203 (89,2%)	87/97	-0,5% (-7,6% til 7,9%)

PVR (KM): Rent virologisk respons vurderet ved hjælp af Kaplan Meier (KM) metoden

M: Mangler

Modificeret LOCF: Post-hoc-analyse, hvor patienterne med virologisk „failure“ eller som afsluttede pga. bivirkninger, blev behandlet som „failures“; for andre „drop-outs“ blev LOCF-metoden (*last observation carried forward*) brugt.

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

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

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

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

Der er p.t. ingen tilgængelige data fra kliniske studier med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil til behandlingsnaive patienter eller til patienter, der tidligere har været i massiv behandling. Der er ingen klinisk erfaring med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil til patienter, som har oplevet virologisk svigt i et *first-line* antiretroviralt regime eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

#### Patienter som samtidigt er inficerede med hiv og HBV

Begrænset klinisk erfaring hos patienter, der samtidigt er inficerede med hiv og HBV, tyder på, at behandling med emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsbehandling til kontrol af hiv-infektion også resulterer i reduktion af HBV dna (henholdsvis 3 log<sub>10</sub> reduktion eller 4-5 log<sub>10</sub> reduktion) (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De separate farmaceutiske former af efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproxil blev anvendt til at

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

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

Parameter	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofoviridisoproxil (n=45)		
	Test	Reference	GMR (%) (90% CI)	Test	Reference	GMR (%) (90% CI)	Test	Reference	GMR (%) (90% CI)
<b>C<sub>max</sub></b> (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)
<b>AUC<sub>0-last</sub></b> (ng·t/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
<b>AUC<sub>inf</sub></b> (ng·t/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
<b>T<sub>1/2</sub></b> (t)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: Enkelt fastdosis-kombinationstablet taget under faste.

Reference: Enkelt dosis 600 mg efavirenztablet, 200 mg emtricitabinkapsel og 245 mg tenofoviridisoproxiltablet taget under faste.

Værdierne for Test og Reference er gennemsnitlige (% variationskoefficient)

GMR: Ratio af middelværdi fundet ved geometriske mindste kvadraters metode, CI=konfidensinterval

### Absorption

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

Emtricitabin absorberes hurtigt, og de højeste plasmakoncentrationer forekom 12 timer efter dosering. Efter oral administration af multiple emtricitabindoser til 20 hiv-inficerede patienter var *steady-state*  $C_{max}$   $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (middel  $\pm$  S.D.) (39%CV), *steady-state*  $C_{min}$  var  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80%) og AUC var  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  (31%) i løbet af et 24 timers doseringsinterval.

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

### Virkning af mad

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

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

uden at påvirke emtricitabin-eksponeringen.

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

### Fordeling

Efavirenz har en høj bindingsgrad (> 99%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis albumin.

*In vitro*-binding af emtricitabin til humane plasmaproteiner er < 4% og uafhængig af koncentrationer i området 0,02 til 200 µg/ml. Efter intravenøs administration var emtricitabins fordelingsvolumen ca. 1,4 l/kg. Efter oral administration fordeles emtricitabin bredt i hele kroppen. Den gennemsnitlige plasma/blod koncentrationsratio var ca. 1,0 og den gennemsnitlige sæd/plasma koncentrationsratio var ca. 4,0.

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

### Biotransformation

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

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

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

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

### Elimination

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

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

Efter oral administration var tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12-18 timer. Tenofovir udskilles primært af nyrene ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80% af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs indgivelse. Tenofovirs tilsyneladende clearance var i gennemsnit ca. 307 ml/min. Renal clearance er beregnet til at være ca. 210 ml/min, hvilket er over den glomerulære filtrations hastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir.

### Farmakokinetik i særlige populationer

#### *Alder*

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

#### *Køn*

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

#### *Etnisk oprindelse*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

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

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

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

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

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil frarådes til patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion er det nødvendigt med justering af dosisintervallet for emtricitabin og tenofoviridisoproxil, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil's farmakokinetik er ikke undersøgt hos hiv-inficerede patienter med nedsat leverfunktion. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bør administreres med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

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

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

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### *Efavirenz*

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

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

Studier af reproduktionstoksicitet viste øget føtal resorption hos rotter. Der sås ingen misdannelser hos fostre fra efavirenz-behandlede rotter og kaniner. Der er imidlertid set misdannelser hos 3 ud af 20 fostre/nyfødte fra efavirenz-behandlede cynomolgusaber, der fik indgivet en dosis, der resulterede i efavirenz-koncentrationer i plasma lig dem, der er set hos mennesker. Anencefali og unilateral

anophthalmia med sekundær forstørrelse af tungen sås hos ét foster, microphthalmia hos et andet foster og ganespalte hos et tredje foster.

#### *Emtricitabin*

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

#### *Tenofovirdisoproxil*

Prækliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for tenofovirdisoproxil viser ingen speciel risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

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

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

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

#### *Kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil:*

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletter*

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumlaurilsulfat  
Croscarmellosenatrium  
Rød jernoxid (E172)  
Magnesiumsterat  
Natriumstearylfumarat

#### *Filmovertræk*

Polyvinylalkohol  
Macrogol 3350



Titandioxid (E171)  
Talcum  
Rød jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

Holdbarhed efter første åbning er 2 måneder, hvis opbevaringen sker i den originale emballage og ikke ved temperaturer over 25°C.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Opbevaringsforhold efter åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Højdensitetspolyethylen (HDPE)flaske med børnesikret låg af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.  
Pakningsstørrelser: Fås i pakninger, der indeholder 30 filmovertrukne tabletter og 90 (3 flasker med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1263/001 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmovertrukne tabletter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. februar 2018

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenien

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tyskland

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

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

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

### **- Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 (3 flasker med 30) filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Holdbarhed efter åbning er 2 måneder, hvis opbevaringstemperaturen ikke overstiger 25°C.  
Dato for åbning: \_\_\_\_\_

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1263/001 30 filmovertrukne tabletter

EU/1/17/1263/002 90 (3 × 30) filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Holdbarhed efter åbning er 2 måneder, hvis opbevaringstemperaturen ikke overstiger 25°C.  
Dato for åbning: \_\_\_\_\_

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.  
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

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

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka indeholder tre aktive stoffer**, som anvendes til at behandle human immunodefekt virus (hiv)-infektion:

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

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

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

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

##### Tag ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (angivet i punkt 6).
- **hvis du har alvorlig leversygdom.**
- **hvis De har en hjertelidelse, såsom et unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval, som giver høj risiko for alvorlige problemer med hjerterytmen (Torsade de Pointes).**

- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afgået ved døden på grund af et hjerteproblem eller blev født med hjerteproblemer.
- hvis Deres læge har fortalt Dem, at de har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.
- **hvis du i øjeblikket tager** et eller flere af følgende lægemidler (se også “Brug af anden medicin sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka”):
  - **astemizol eller terfenadin** (mod høfeber eller andre allergier)
  - **bepriidil** (mod hjertesygdom)
  - **cisaprid** (mod halsbrand)
  - **elbasvir/grazoprevir** (medicin til behandling af hepatitis C)
  - **ergotalkaloider** (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (mod migræne og klyngehovedpine)
  - **midazolam eller triazolam** (sovemedicin)
  - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
  - **perikon** (*Hypericum perforatum*) (naturlægemiddel mod depression og angst)
  - **voriconazol** (mod svampeinfektioner)
  - **Flecainid, metoprolol** (mod uregelmæssigt hjerteslag)
  - **Visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
  - **Triazol-svampemidler**
  - **Visse midler mod malaria**
  - **Methadon** (medicin til behandling af stofmisbrug)

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

### Advarsler og forsigtighedsregler

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

- **Du kan stadig smitte andre med hiv**, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer. Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Du kan stadig få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion, selvom du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- Du skal fortsat være i behandling hos din læge, mens du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- **Fortæl det til din læge:**
  - **Hvis du tager anden medicin**, som indeholder efavirenz, emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil. Du bør ikke tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sammen med nogle af disse lægemidler.
  - **Hvis du har eller har haft en nyresygdom**, eller hvis prøver har vist, at der er problemer med dine nyrer. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør ikke anvendes, hvis du har moderat til alvorlig nyresygdom.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan påvirke dine nyrer. Før du starter på behandlingen, kan din læge bede om blodprøver til at vurdere din nyrefunktion. Lægen kan også bede om blodprøver under behandlingen for at kontrollere dine nyrer.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tages normalt ikke sammen med anden

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

- **Hvis De har en hjertelidelse, såsom et unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval.**
  - **Hvis du tidligere har haft en psykisk sygdom**, herunder depression, eller stof- eller alkoholmisbrug. Fortæl det straks til din læge, hvis du føler dig deprimeret, har selvmordstanker eller mærkelige tanker (se punkt 4, *Bivirkninger*).
  - **Hvis du tidligere har haft kramper (krampeanfald)**, eller hvis du får krampestillende behandling med f.eks. carbamazepin, phenobarbital og phenytoin. Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, kan det være nødvendigt for lægen at kontrollere indholdet af krampestillende medicin i blodet for at sikre, at det ikke bliver påvirket, når du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Lægen kan give dig et andet krampestillende lægemiddel.
  - Hvis du tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk aktiv hepatitis. Patienter med leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, som er i behandling med antiretroviral kombinationsmedicin, har større risiko for alvorlige eller måske livstruende leverproblemer. Din læge vil måske tage blodprøver for at kontrollere, hvordan din lever fungerer, eller kan skifte dig til anden medicin. **Hvis du har en alvorlig leversygdom, må du ikke tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (se ovenfor punkt 2, *Tag ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Hvis du har en hepatitis B-infektion, vil din læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for dig. Tenofovirdisoproxil og emtricitabin, to af de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, har en vis virkning mod hepatitis B-virus, selvom emtricitabin ikke er godkendt til behandling af hepatitis B-infektion. Symptomerne på din hepatitis kan blive værre, efter du er holdt med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Din læge kan så tage blodprøver med regelmæssige mellemrum for at kontrollere, hvordan din lever fungerer (se punkt 3, *Hvis du holder op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Uanset om du tidligere har haft en leversygdom, vil din læge overveje at tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere, hvordan din lever fungerer.
  - **Hvis du er over 65 år.** Kun et utilstrækkeligt antal patienter over 65 år er blevet undersøgt. Hvis du er over 65 år og har fået ordineret Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, vil din læge overvåge dig nøje.
- **Når du begynder at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, skal du holde øje med:**
  - **Tegn på svimmelhed, søvnbesvær, dødsghed, koncentrationsbesvær eller unormale drømme.** Disse bivirkninger kan starte i løbet af de første 1-2 dage af behandlingen og forsvinder som regel efter de første 2-4 uger.
  - **Tegn på hududslæt.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan give hududslæt. Hvis du ser tegn på alvorligt udslæt med blærer eller feber, skal du stoppe med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og straks fortælle det til lægen. Hvis du har haft udslæt, mens du tog en anden NNRTI, kan der være større risiko for, at du får udslæt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
  - **Tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft følgesygdomme, kan tegn og symptomer på betændelse fra de

tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du omgående fortælle din læge det.

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

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, kan udvikle en knoglesygdom, hvor knoglevævet dør på grund af manglende blodforsyning til knoglen (osteonekrose). Varigheden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, alvorlig svækkelse af immunforsvaret og højt Body Mass Index (BMI) kan være nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom. Tegnene på osteonekrose omfatter: stivhed, ømhed og smerter i led (især hofte, knæ og skuldre) samt bevægelsesbesvær. Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, bedes du kontakte din læge.

Knogleproblemer (som nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (tubulære celler) (se punkt 4, *Bivirkninger*).

## Børn og unge

- **Giv ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til børn og unge** under 18 år. Brug af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til børn og unge er ikke blevet undersøgt.

## Brug af anden medicin sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

**Fortæl altid lægen** eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

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

**Fortæl det til lægen** hvis du tager anden medicin, som kan skade dine nyrer, f.eks.: Eksempler inkluderer:

- Aminoglykosider, vancomycin (mod bakterieinfektioner)
- Foscarnet, ganciclovir, cidofovir (mod virusinfektioner)
- Amphotericin B, pentamidin (mod svampeinfektioner)
- interleukin-2 (til behandling af kræft),
- Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan påvirke virkningen af anden medicin, herunder naturlægemidler med Ginkgo bilobaekstrakt (tempeltrækstrakt). Som resultat kan mængderne af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eller anden medicin i dit blod blive påvirket. Dette kan bevirke, at den medicin, du tager, ikke virker ordentligt, eller at bivirkninger forværres. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt for lægen at justere din dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det**

er vigtigt, at du fortæller det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende:

- **Medicin der indeholder didanosin (mod hiv-infektion):** Hvis du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sammen med andre antivirale lægemidler, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og nedsætte CD4 celletallet. Der er set sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der nogle gange har medført dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil blev indtaget samtidigt med didanosin. Din læge vil nøje overveje, om det er nødvendigt at behandle dig med medicin, der indeholder tenofovir og didanosin.
- **Anden medicin der bruges mod hiv-infektion:** Følgende proteasehæmmere: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir eller atazanavir eller saquinavir, der er forstærket med ritonavir. Din læge kan overveje at give dig anden medicin eller ændre dosis af proteasehæmmerne. Fortæl det også til din læge, hvis du tager maraviroc.
- **Medicin til behandling af hepatitis C-virusinfektion:** Boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicin til nedsættelse af fedtindholdet i blodet (kaldet statiner):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan nedsætte mængden af statiner i blodet. Din læge vil kontrollere kolesterolindholdet og overveje at ændre din statindosis, hvis det er nødvendigt.
- **Medicin til behandling af kramper/krampeanfald (krampestillende medicin):** Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan nedsætte mængden af den krampestillende medicin i blodet. Carbamazepin kan nedsætte mængden af efavirenz, der er et af de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, i blodet. Din læge kan måske finde det nødvendigt at overveje at give dig et andet krampestillende lægemiddel.
- **Medicin til behandling af bakterieinfektioner,** herunder tuberkulose og AIDS-relaterede mykobakterier: Clarithromycin, rifabutin, rifampicin. Din læge kan finde det nødvendigt at ændre din dosis eller give dig et andet antibiotikum. Desuden kan lægen overveje at give dig en højere dosis efavirenz til behandling af din hiv-infektion.
- **Medicin til behandling af svampeinfektioner (svampemiddel):** Itraconazol eller posaconazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan nedsætte mængden af itraconazol eller af posaconazol i blodet. Din læge kan finde det nødvendigt at overveje at give dig et andet svampemiddel.
- **Medicin til behandling af malaria:** Atovaquon/proguanil eller artemether/lumefantrin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan nedsætte mængden af atovaquon/proguanil eller artemether/lumefantrin i blodet.
- Hormonal prævention, såsom p-piller, injiceret prævention (for eksempel Depo-Provera) eller præventivt implantat (for eksempel etonogestrel): Du skal også anvende pålidelig barriereprævention (se *Graviditet og amning*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan forårsage, at hormonale præventionsmidler ikke virker så godt. Der er forekommet graviditeter hos kvinder, der tog efavirenz, en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-komponent, mens de anvendte et præventivt implantat, selvom det ikke er blevet fastslået, at behandlingen med efavirenz forårsagede, at præventionen svigtede.
- **Sertralin,** medicin til behandling af depression, fordi din læge kan finde det nødvendigt at ændre din sertralin-dosis.
- **Bupropion,** medicin til behandling af depression eller til at hjælpe dig med at holde op med at ryge, fordi din læge kan finde det nødvendigt at ændre din bupropion-dosis.
- **Diltiazem eller lignende medicin (kaldet calciumblokkere):** Når du begynder at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, kan din læge finde det nødvendigt at ændre din dosis af calciumblokkeren.
- **Medicin, der anvendes til at forhindre afstødning af transplanterede organer (også kaldet immunsuppressiva),** såsom ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus. Når du begynder eller ophører med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, vil din læge nøje kontrollere niveauet af det immunsupprimerende lægemiddel i dit blod og vil måske justere dosis.
- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin, der anvendes til at hindre dannelse af blodpropper):



- Din læge kan finde det nødvendigt at ændre din dosis af warfarin eller acenocoumarol.
- **Ginkgo bilobaekstrakt** (tempeltrækstrakt, et naturlægemiddel).

### **Graviditet og amning**

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

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

**Hvis du kan blive gravid**, er det nødvendigt, at du bruger en pålidelig form for barriereprævention (f.eks. kondom) sammen med andre former for prævention, herunder P-piller eller andre hormonale præventionsmidler (f.eks. implantat, injektion), mens du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Efavirenz, som er et af de aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, kan blive i blodet i et stykke tid efter, at behandlingen er stoppet. Derfor bør du fortsætte med at tage præventive forholdsregler, som nævnt ovenfor, i 12 uger efter du er holdt op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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

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

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

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

**Du må ikke amme under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.** Både hiv og indholdsstofferne i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan gå over i mælken og forårsage alvorlig skade på dit barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **3. Sådan skal du tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

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

### **Den anbefalede dosis er:**

1 tablet om dagen taget gennem munden. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør tages på tom mave (sædvanligvis defineret som 1 time før eller 2 timer efter et måltid), helst ved sengetid.

Dette kan gøre nogle bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed) mindre generende. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skal sluges hel sammen med vand.

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

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

### **Hvis du har taget for meget Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Hvis du ved et uheld har taget for mange Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-tabletter, kan du have en forhøjet risiko for at opleve mulige bivirkninger med denne medicin (se punkt 4, *Bivirkninger*). Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet og du føler dig utilpas. Tag tabletbeholderen med, så du let kan vise, hvad du har taget.

### **Hvis du har glemt at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Det er vigtigt, at du ikke springer en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka over.

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

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

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

### **Hvis du holder op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

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

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

**Hvis du både har hiv-infektion og hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at stoppe behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka uden at tale med din læge først. Nogle patienter har fået taget blodprøver eller har symptomer, som viser, at deres hepatitis er forværret, efter de er holdt op med at tage emtricitabin eller tenofovirdisoproxil (to af de tre aktive stoffer i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Hvis du holder op med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, kan din læge anbefale, at du genoptager behandling for hepatitis B. Du kan have behov for blodprøver efter 4 måneder for at tjekke hvor godt din lever fungerer. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen

ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af din hepatitis, hvilket kan være livstruende.

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

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

#### 4. Bivirkninger

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

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### Mulige alvorlige bivirkninger: Tal straks med lægen

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

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

##### Andre mulige alvorlige bivirkninger

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

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

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

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

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

- Leversvigt, som i nogle tilfælde medfører død eller levertransplantation. De fleste tilfælde forekom hos patienter, der allerede havde en leversygdom, men der har været nogle få indberetninger fra patienter uden allerede eksisterende leversygdom.
- Nyrebetændelse, udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig

- Smerter i ryggen forårsaget af nyreproblemer inklusive nyresvigt. Din læge vil måske tage blodprøver for at se, om nyrerne fungerer ordentligt.
- Kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter, som nogle gange resulterer i knoglebrud), som kan forekomme på grund af beskadigelse af de tubulære celler i nyrerne
- Fedtlever

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

### Hyppigste bivirkninger

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

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

*Prøver kan også vise:*

- Nedsat indhold af fosfat i blodet
- Øget indhold af kreatinkinase i blodet som kan medføre muskelsmerter og -svaghed

### Andre mulige bivirkninger

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

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

*Prøver kan også vise:*

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

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

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

Prøver kan også vise:

- Fald i blodets kaliumniveau
- Forhøjet kreatinin i blodet
- Proteiner i urinen
- Forhøjet kolesterol i blodet

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og fosfatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrene (de tubulære celler).

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

- Kløende udslæt på huden fremkaldt af en reaktion på sollys

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du bidrage til at tilvejebringe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Holdbarhed efter åbning er 2 måneder, hvis opbevaringstemperaturen ikke overstiger 25°C.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka indeholder:

- Aktive stoffer: efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Hver filmovertrukken Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (som succinat).
- Øvrige indholdsstoffer:  
*Tabletterne:* mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumlaurilsulphat, croscarmellosenatrium, rød jernoxid (E172), magnesiumstearat, natriumstearylfulmarat.  
*Tabletovertræk:* poly(vinylalkohol), makrogel 3350, titaniumdioxid (E171), talcum, rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172). Se punkt 2 ”Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka indeholder natrium”.

### Udseende og pakningsstørrelser

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmovertrukne tabletter er lys orange-lyserøde ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter. Tabletdimension: 20 × 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka leveres i flasker à 30 tabletter med et børnesikret og forseglet låg og med et integreret tørremiddel, som hjælper med at beskytte tabletterne mod fugt. Fås i pakninger, der indeholder 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter og 90 (3 flasker med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

#### **Fremstiller**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **България**

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: + 30 210 6256177

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

#### **France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Malta**

E. J. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### **Slovenien**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

#### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Krka UK Ltd.  
Tel: +44 (0)207 400 3352

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.