

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7,5 mg natriummetabisulfitt og 105,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Rosa kapselformet, bikonveks, skråkantet filmdrasjert tablett, ca. 21 mm × 11 mm, preget med «M» på den ene siden og «TME» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er et kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Det er indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1) hos voksne 18 år eller eldre med virologisk suppresjon til HIV-1 RNA-nivåer på <50 kopier/ml ved nåværende antiviral kombinasjonsbehandling i mer enn tre måneder. Pasientene må ikke ha erfart virologisk svikt ved tidligere antiretroviral behandling og de må ikke ha utviklet virusstammer med mutasjoner som viser signifikant resistens overfor noen av de tre komponentene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan før oppstart av sitt første antiretrovirale behandlingsregime (se pkt. 4.4 og 5.1).

Fordelene med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil er hovedsakelig vist ved 48 ukers data fra en klinisk studie hvor pasienter med stabil virologisk suppresjon ved antiviral kombinasjonsbehandling byttet til efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (se pkt. 5.1). Det foreligger foreløpig ikke data fra kliniske studier med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil hos behandlingsnaive pasienter eller hos pasienter som er kraftig behandlet tidligere.

Det finnes ikke data som støtter kombinasjonen av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil og andre antiretrovirale midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Terapi bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av HIV-infeksjon.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er en tablett tatt oralt en gang per dag.

Dersom en pasient glemmer en dose med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og det har gått mer enn 12 timer og det snart er tid for neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er tatt, skal en ny tablett tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 1 time etter at Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er tatt, er det ikke nødvendig å ta en ny dose.

Det anbefales å ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan på tom mage siden mat kan øke eksponeringen for efavirenz og kan føre til økt bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosering ved sengetid anbefales for å øke toleransen av efavirenz med hensyn på nevrologiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Det er forventet at eksponeringen for tenofovir (AUC) vil bli ca. 30 % lavere når Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tas på tom mage sammenlignet med når enkeltkomponenten tenofovirdisoproksil tas sammen med mat (se pkt. 5.2) Data vedrørende den kliniske betydningen av reduksjonen i den farmakokinetiske eksponeringen er ikke tilgjengelige. Hos virologisk suppresserte pasienter forventes den kliniske relevansen av denne reduksjonen å være begrenset (se pkt. 5.1).

Hvis behandling med en av komponentene i Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil Mylan må seponeres, eller hvis det er nødvendig å justere dosen, er egne preparater med innhold av enkeltkomponentene efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil tilgjengelige. Det henvises til preparatomtalene for disse legemidlene.

Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan må seponeres, må det tas hensyn til den lange halveringstiden for efavirenz (se pkt. 5.2) og lange intracellulære halveringstider for emtricitabin og tenofovir. På grunn av variasjon mellom pasientene med hensyn til disse parametrene og bekymring for utvikling av resistens, må behandlingsretningslinjer for behandling av HIV følges og årsaken til seponeringen tas i betraktning.

Dosejustering: Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gis sammen med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan det vurderes å gi en tilleggsdose av efavirenz på 200 mg/dag (800 mg totalt) (se pkt. 4.5)

Spesielle populasjoner

Eldre

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bør gis med forsiktighet til eldre pasienter (se pkt. 4.4)

Nedsatt nyrefunksjon

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) <50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon må doseintervallet av emtricitabin og tenofovirdisoproksil justeres på en måte som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med mild leversykdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasse A) kan behandles med den vanlige anbefalte dosen av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Pasientene bør overvåkes nøye vedrørende bivirkninger, spesielt nevrologiske bivirkninger relatert til efavirenz (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan seponeres hos pasienter som har samtidig infeksjon av HIV og HBV, må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4)

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2)

Administrasjonsmåte

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tabletter skal svelges hele sammen med vann, en gang per dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT, klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin). Konkurransen med efavirenz om cytokrom P450 (CYP) 3A4 kan føre til en hemming av metabolismen av disse legemidlene og skape et potensiale for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med vorikonazol. Efavirenz reduserer plasmakonsentrasjonen til vorikonazol signifikant mens vorikonazol også øker plasmakonsentrasjonen til efavirenz signifikant. Siden Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er et kombinasjonspreparat med faste doser, kan ikke dosen av efavirenz endres (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5)

Administrering til pasienter med:

- en familiehistorie med plutselig død eller med medfødt forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogrammer, eller enhver klinisk tilstand kjent for å forlenge QTc-intervallet.
- en historie med symptomatiske hjertearytmier eller klinisk relevant bradykardi, eller hjertesvikt sammen med redusert venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon.
- alvorlig forstyrrelse av elektrolyttbalansen, f.eks. hypokalemi eller hypomagnesemi

Samtidig administrering med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (proarytmisk).

Disse legemidlene omfatter:

- antiarytmika av klasse IA og III,
- nevroleptika, antidepressiva,
- visse antibiotika, inkludert noen midler i de følgende klassene: makrolider, fluorokinoloner, antimykotika av imidazol- og triazoltypen,
- visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- visse antimalariamidler,
- metadon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrering med andre legemidler

Den faste kombinasjonen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil bør ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder de samme aktive virkestoffene, emtricitabin eller tenofovirdisoproksil.

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder efavirenz, med mindre det er nødvendig for dosejustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grunn av likheter med emtricitabin bør ikke efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil gis samtidig med andre cytidinanaloger som lamivudin (se pkt. 4.5).
Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør ikke gis samtidig med adefovirdipivoksil eller med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid.

Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og didanosin anbefales ikke siden eksponering for didanosin blir betydelig forhøyet når det gis samtidig med tenofoviridisoprosil, noe som kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.5). Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig.

Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og sofosbuvir/velpatasvir anbefales ikke, siden plasmakonsentrasjonen til velpatasvir forventes å reduseres etter samtidig administrering med efavirenz, og føre til redusert behandlingseffekt av sofosbuvir/velpatasvir (se pkt. 4.5).

Det er ikke data tilgjengelig vedrørende sikkerhet og effekt av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil kombinert med andre antiretrovirale midler.

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

Overgang fra proteasehemmerbasert, antiretroviral behandling

For tiden indikerer tilgjengelige data en trend hos pasienter med en proteasehemmerbasert, antiretroviral behandling at overgang til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil kan føre til nedsatt respons på behandlingen (se pkt. 5.1). Slike pasienter bør overvåkes nøye vedrørende økt virusmengde og, siden sikkerhetsprofilene til efavirenz og proteasehemmere er forskjellige, vedrørende bivirkninger.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil eller annen antiretroviral behandling kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner knyttet til HIV-infeksjon. De bør derfor fortsatt være under nøye klinisk overvåking av leger med erfaring i behandling av pasienter med sykdommer knyttet til HIV.

Overføring av HIV

Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Effekt av matinntak

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz (se pkt. 5.2) og øke bivirkningsfrekvensen (se pkt. 4.8). Det anbefales at efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil tas på tom mage, helst ved sengetid.

Leversykdommer

Farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke påvist hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer (se pkt. 5.2).
Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) og anbefales ikke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av CYP-systemet, må forsiktighet utvises når efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil administreres til pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon.

Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på bivirkninger av efavirenz, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Pasienter med underliggende leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) og bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres eller det er vedvarende forhøyede serumtransaminaseverdier på mer enn 5 ganger den øvre normalverdien, må fordelen ved fortsatt behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil veies opp mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen (se pkt. 4.8).

Monitorering av leverenzymene er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet.

Leverbivirkninger

Etter markedsføring har det også vært rapportert om leversvikt som har oppstått hos pasienter uten underliggende leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzymene bør vurderes for alle pasienter uavhengig av underliggende leverdysfunksjon eller andre risikofaktorer.

Pasienter med både HIV og hepatitt B (HBV) eller C (HCV) virusinfeksjon

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som får CART, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger.

Legene bør forholde seg til gjeldende behandlingsretningslinjer for HIV for å oppnå optimal håndtering av HIV-infeksjonen hos pasienter som også har HBV-infeksjon.

Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C se også de relevante preparatomtalene for disse legemidlene.

Sikkerhet og effekt av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke undersøkt for behandling av kronisk HBV-infeksjon. Emtricitabin og tenofovir har individuelt og i kombinasjon vist aktivitet mot HBV ved farmakodynamiske studier (se pkt. 5.1). Begrenset klinisk erfaring antyder at emtricitabin og tenofoviridisoprosil har anti-HBV-aktivitet når de blir brukt i antiretroviral kombinasjonsbehandling for å kontrollere HIV-infeksjon. Seponering av behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hos pasienter som har samtidig infeksjon av HIV og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. HIV-infiserte pasienter som samtidig er infisert med HBV og som seponerer behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst fire måneder etter at behandlingen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er avsluttet. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å gjenoppta behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

QTc-forlengelse

QTc-forlengelse har blitt observert ved bruk av efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1). For pasienter med økt risiko for torsade de pointes eller som får legemidler med kjent risiko for torsade de pointes, bør alternativer til Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil vurderes.

Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få alvorlige psykiatriske bivirkninger. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart

for å få vurdert muligheten for at symptomene kan skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

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

Krampeanfall

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

Nedsatt nyrefunksjon

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon må dosen av emtricitabin og tenofoviridisoprosil justeres på en måte som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2). Bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av et nyretoksisk legemiddel. Hvis samtidig bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og nefrotoksiske midler (f. eks. aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir, interleukin-2) ikke kan unngås, må nyrefunksjonen monitoreres ukentlig (se pkt. 4.5).

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofoviridisoprosil i klinisk praksis (se pkt. 4.8)

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil igangsettes, og at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) også kontrolleres etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon. Hos pasienter med nyredysfunksjon i anamnesen eller som har risiko for nyredysfunksjon er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Hvis serumfosfatnivået er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 50 ml/min hos en pasient som får efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Siden efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er et kombinasjonspreparat og doseringen av de enkelte komponentene ikke kan endres, må behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil seponeres hos pasienter med bekreftet kreatininclearance < 50 ml/min eller nedsatt serumfosfat til <

1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Avbryting av behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres. Hvis behandling med en av komponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil må seponeres, eller hvis det er nødvendig å justere dosen, er egne preparater med innhold av enkeltkomponentene efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil tilgjengelige.

Beneffekter

I en kontrollert klinisk studie over 144 uker hvor tenofoviridisoprosil ble sammenlignet med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive pasienter, ble en liten reduksjon i benmineraltettheten i hofte og ryggrad observert i begge behandlingsgrupper. Etter 144 uker var reduksjonen i benmineraltettheten i ryggraden og endring i benbiomarkører fra baseline signifikant større i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil. Reduksjon i benmineraltettheten i hoften var signifikant større i denne gruppen frem til uke 96. Det var imidlertid ingen økning i risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante benforandringer etter 144 uker.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofoviridisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer. Alternative behandlingsregimer bør vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

Benforandringer (som i sjeldne tilfeller har ført til fraktur) kan være forbundet med proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8). Dersom benforandringer mistenkes, må hensiktsmessig råd innhentes.

Hudreaksjoner

Mildt til moderat utslett er rapportert for de enkelte komponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil. Utslett knyttet til efavirenz forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner. Alvorlig utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sår dannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz (se pkt. 4.8). Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil må seponeres hos pasienter som utvikler alvorlig utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinnen eller feber. Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler av typen NNRTI, er begrenset. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales ikke for pasienter som har hatt en livstruende kutan reaksjon (f. eks. Stevens-Johnson syndrom) ved bruk av NNRTI.

Vekt og meabolske parametre

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

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal

vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling hos gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. Ethvert symptom på innflammasjon bør utredes, og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

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

Pasienter med HIV-1-utviklede mutasjoner

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør unngås hos pasienter med HIV-1 som utvikler mutasjon av K65R, M184V/I eller K103N (se pkt. 4.1 og 5.1).

Eldre

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt lever- eller nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 7,5 mg natrium-metabisulfitt pr. dose, noe som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlig hypersensitivitetsreaksjoner og bronchospasmer. Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt». Hver dose inneholder også 105,5 mg laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil, kan enhver interaksjon som er identifisert for disse substansene individuelt, forekomme med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Interaksjonsstudier med disse midlene har kun blitt utført hos voksne.

Den faste kombinasjonen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil skal ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder de samme aktive virkestoffene, emtricitabin eller tenofoviridisoprosil. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder efavirenz, med mindre det er nødvendig for dosejustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grunn av likheter med emtricitabin skal ikke efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil gis

samtidig med andre cytidinanaloger som lamivudin. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør ikke gis samtidig med adefovirdipivoksil eller med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid.

Efavirenz induserer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Substanser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz kan indusere CYP2C19 og CYP2C9. Imidlertid er hemming også observert *in vitro*, og nettoeffekten av samtidig administrering med substrater av disse enzymene er ikke klar (se pkt. 5.2).

Efavirenz-eksponeringen kan økes når det gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer aktiviteten av CYP3A4 eller CYP2B6. Substanser eller urtepreparater (for eksempel Ginkgo biloba-ekstrakter og johannesurt) som induserer disse enzymene kan forårsake redusert plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Ginkgo biloba-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

In vitro og kliniske farmakokinetiske interaksjonsstudier har vist at potensialet for CYP-mediert interaksjon mellom emtricitabin og tenofoviridisoprosil og andre legemidler, er lav.

Interaksjon med cannabinoidtest

Efavirenz bindes ikke til cannabinoidreseptorer. Falske positive resultater av cannabinoidtest i urin har blitt rapportert med noen screeningtester hos friske personer og pasienter med HIV-infeksjon som fikk efavirenz. Bekreftende testing ved hjelp av en mer spesifikk metode, for eksempel gasskromatografi/massespektrometri, anbefales i slike tilfeller.

Kontraindikasjon for samtidig bruk

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

Vorikonazol: Samtidig administrering av standarddoser efavirenz og vorikonazol er kontraindisert. Siden efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er et kombinasjonspreparat med fast dose, kan dosen av efavirenz ikke endres. Vorikonazol og efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil må derfor ikke gis samtidig (se pkt. 4.3 og tabell 1).

Johannesurt (Hypericum perforatum): Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene for efavirenz kan reduseres ved samtidig bruk av johannesurt. Dette skyldes at johannesurt fører til induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Dersom pasienten allerede tar johannesurt, må johannesurt seponeres og virusnivåene, og hvis mulig efavireznivået, kontrolleres. Efavireznivået kan øke når johannesurt seponeres. Den induserende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter seponering (se pkt. 4.3).

QT-forlengende legemidler: Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet og som kan føre til torsade de pointes, inkludert: antiarytmika av klasse IA og III, nevroleptika og antidepressiva, visse antibiotika, inkludert noen midler i de følgende klassene: makrolider, fluorokinoloner, antimykotika av imidazol- og triazoltypen, visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cizaprid, flekainid, visse antimalariamidler og metadon (se pkt. 4.3)

Samtidig bruk ikke anbefalt

Atazanavir/ritonavir: Det foreligger utilstrekkelig data til å gi en doseringsanbefaling for atazanavir/ritonavir i kombinasjon med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil. Samtidig

administrering av atazanavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales derfor ikke (se tabell 1).

Didanosin: Samtidig administrering av didanosin og efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabell 1).

Sofosbuvir/velpatasvir: Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og sofosbuvir/velpatasvir anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabell 1).

Legemidler som utskilles via nyrene: Siden emtricitabin og tenofovir primært utskilles via nyrene, kan samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon (f. eks. cidofovir), øke serumkonsentrasjonen av emtricitabin, tenofovir og/eller de legemidlene som gis samtidig.

Bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av et nyretoksisk legemiddel. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil eller dets enkelte komponent(er) og andre legemidler er inkludert i tabell 1 nedenfor (økning er vist ved "↑", reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔", to ganger daglig som "b.i.d.", én gang daglig som "q.d." og en gang hver 8. time som "q8h"). Hvis opplysningen finnes, er 90 % konfidensintervaller vist i parentes.

Tabell 1: Interaksjoner mellom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil eller dets enkeltkomponenter og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
ANTI-INFEKTIVA		
Antivirale midler mot HIV		
Proteasehemmere		
Atazanavir/ ritonavir/tenofoviridisoprosil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 til ↑ 10) Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med tenofovir førte til økt eksponering for tenofovir. Høyere tenofovirkonsentrasjoner kan muligens potensierte bivirkninger som skyldes tenofovir, inkludert nyresykdommer.	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales ikke.
Atazanavir/ ritonavir/ efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % til ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Atazanavir/ ritonavir/ efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % til ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/ ** (↓ 5 % til ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C _{min} kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning. Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) *lavere enn anbefalte doser; lignende funn er forventet med anbefalte doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4-induksjon) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4-hemming)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil sammen med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan resultere i suboptimal darunavir C _{min} . Dersom efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil skal brukes sammen med darunavir/ritonavir, bør et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av darunavir/ritonavir sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil. Se seksjonen om ritonavir nedenfor. Monitorering av nyrefunksjonen kan være indisert, spesielt hos pasienter med underliggende systemisk eller nyresykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler.
Darunavir/ritonavir/tenofovir-disoproksil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.) *lavere enn anbefalte doser	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Ingen interaksjon er forventet på grunn av de forskjellige eliminasjonsbanene.	
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og fosamprenavir/ritonavir kan gis samtidig uten dosejustering.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Se seksjonen om ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/ 200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1000 mg q8h ble gitt sammen med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induksjon). For samtidig administrering av efavirenz og lavdose ritonavir i kombinasjon med en proteasehemmer, se avsnittet om ritonavir nedenfor.	Det foreligger utilstrekkelig data til å gi en doseringsanbefaling for indinavir i kombinasjon med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil. Fordi den kliniske signifikansen av reduserte indinavir-konsentrasjoner ikke er fastlagt, må det tas hensyn til størrelsen av den observerte farmakokinetiske interaksjonen når det velges et regime som inneholder både efavirenz, som er et av innholdsstoffene i efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil, og indinavir.
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/ 200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavir/tenofovir disoproksil (800 mg q8h/ 300 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir-disoproksil (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 til ↑ 66) Høyere tenofovir-konsentrasjoner kan muligens potensierte bivirkninger som skyldes tenofovir, inkludert nyresykdommer.	Det foreligger utilstrekkelig data til å gi en doseringsanbefaling for lopinavir/ritonavir i kombinasjon med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil. Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir myke kapsler eller mikstur/efavirenz	Betydelig reduksjon i eksponeringen for lopinavir og nødvendiggjorde dosejustering av lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir 533/133 mg (myke kapsler) to ganger daglig i kombinasjon med efavirenz og to NRTI, ga samme plasmakonsentrasjoner av lopinavir som lopinavir/ritonavir (myke kapsler) 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz (historiske data).	
Lopinavir/ritonavirtabletter/efavirenz: (400/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/ 125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30 – 40 % Lopinavirkonsentrasjoner: tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz. Dosejustering av lopinavir/ritonavir er nødvendig når det gis sammen med efavirenz. For samtidig administrering av efavirenz og lavdose ritonavir i kombinasjon med en proteasehemmer, se avsnittet om ritonavir nedenfor.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin:	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C_{max}: ↔ Morgen C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 til ↑ 86) Kveld C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46) (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme)</p> <p>Kombinasjonen av efavirenz og ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig ble ikke godt tolerert (for eksempel forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og forhøyede leverenzymmer). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz gitt sammen med lavdose ritonavir (100 mg én eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.</p>	Samtidig administrering av ritonavir med doser på 600 mg og efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil anbefales ikke. Når efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil brukes med lavdose ritonavir, bør man på grunn av mulig farmakodynamisk interaksjon ta i betraktning muligheten for økt forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz.
Lopinavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Ritonavir/tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Sakinavir/ritonavir/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. For samtidig administrering av efavirenz og lavdose ritonavir i kombinasjon med en proteasehemmer, se avsnittet om ritonavir ovenfor.	Det foreligger utilstrekkelig data til å gi en doseringsanbefaling for sakonavir/ritonavir i kombinasjon med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil. Samtidig administrering av sakonavir/ritonavir og efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil anbefales ikke. Bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil i kombinasjon med sakonavir som den eneste proteasehemmeren anbefales ikke.
Sakinavir/ritonavir/tenofovir-disoproksil	Det fantes ikke klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering av tenofoviridisoproksil med ritonavirforsterket sakonavir.	
Sakinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddeknivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
CCR5-antagonist		
Maraviroc/efavirenz: (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Efavirenzkonentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Det henvises til preparatomtalene for disse legemidlene.
Maraviroc/tenofovir disoproksil (300 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirkonentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet.	
Maraviroc/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Integrasehemmere		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkelt dose/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1 induksjon)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil og raltegravir kan gis samtidig uten dosejustering.
Raltegravir/tenofovir disoproksil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (interaksjonsmekanismen er ikke kjent) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegravir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
NRTI og NNRTI		
NRTI/efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier er ikke utført med efavirenz og andre NRTI enn lamivudin, zidovudin og tenofovir disoproksil. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke funnet og forventes ikke siden NRTI metaboliseres på annen måte enn efavirenz og sannsynligvis ikke vil konkurrere om de samme metabolisemeenzimene og eliminasjonsveiene.	På grunn av likheten mellom lamivudin og emtricitabin, et av innholdsstoffene i Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproksil Mylan, bør ikkeefavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil gis samtidig med lamivudin (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
NRTI/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Siden det ikke er vist fordeler med hensyn på effekt og sikkerhet ved bruk av to NNRTI, anbefales ikke bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil sammen med en annen NNRTI.
Didanosine/tenofoviridisoproksil	Samtidig administrasjon av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og didanosin anbefales ikke da det fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrering av tenofoviridisoproksil og didanosin i en dose på 400 mg daglig er knyttet til signifikant nedgang i antall CD4-celler, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som gir økning i fosforylert (d.v.s. aktiv) didanosin. En redusert dose på 250 mg didanosin gitt samtidig med tenofoviridisoproksil er blitt knyttet til rapporter om høy forekomst av virologisk svikt for flere testede kombinasjoner.	Samtidig administrering av didanosin og efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Didanosin/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Didanosin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Antivirale midler mot hepatitt C		
Boceprevir/efavirenz (800 mg q8h/ 600 mg q.d.)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A-induksjon – effekt på boceprevir) *0–8 timer Ingen effekt (↔) tilsvarer en reduksjon i estimert gjennomsnittsratio på ≤ 20 % eller en økning i estimert gjennomsnittsratio på ≤ 25 %.	Bunnivå av plasmakonsentrasjon for boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med efavirenz, en komponent i efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil. Det kliniske utfallet av denne observerte reduksjonen av bunnkonsentrasjonen av boceprevir har ikke blitt direkte evaluert.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/ 400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 til ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 til ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 til ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 til ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 til ↑ 197)	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan muligens potensere bivirkninger relatert til tenofovir-disoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/ 100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 til ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 til ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 til ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 til ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 til ↑ 143)	Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil og sofosbuvir/velpatasvir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av velpatasvir. Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og sofosbuvir/velpatasvir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 til ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 til ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og sofosbuvir kan gis samtidig uten dosejustering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
Simeprevir/efavirenz: (150 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 til ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 til ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 til ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) tilsvarer en reduksjon i estimert gjennomsnittsratio på ≤ 20 % eller en økning i estimert gjennomsnittsratio på ≤ 25 %. (CYP3A4-induksjon)	Samtidig administrering av simeprevir og efavirenz, en komponent i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil, resulterte i en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjoner av simeprevir på grunn av CYP3A4-induksjon av efavirenz, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt av simeprevir. Samtidig administrering av simeprevir og efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil anbefales ikke.
Simeprevir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden simeprevir og emtricitabin har ulike eliminasjonsveier.	
Simeprevir/tenofoviridisoproksil (150 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) tilsvarer en reduksjon i estimert gjennomsnittsratio på ≤ 20 % eller en økning i estimert gjennomsnittsratio på ≤ 25 %.	
Antibiotika		
Klaritromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 induksjon) Kløe ble sett hos 46 % av ikke-infiserte forsøkspersoner som fikk efavirenz og klaritromycin.	Den kliniske signifikansen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f. eks. azitromycin) kan vurderes. Andre makrolidantibiotika, som for eksempel erytromycin, er ikke undersøkt i kombinasjon med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil.
Klaritromycin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Klaritromycin/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 til ↓ 1) (CYP3A4-induksjon)	Daglig dose rifabutin bør økes med 50 % når den gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil. Dobling av rifabutindosen bør overveies i regimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2).
Rifabutin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rifabutin/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4-og CYP2B6-induksjon)	Når efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil tas sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en tilleggsdose av efavirenz på 200 mg/dag (800 mg totalt) gi samme eksponering som en daglig efavirenzdose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering av rifampicin anbefales når det gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil.
Rifampicin/tenofovir disoproksil (600 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/emtricitabine	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Antimykotika		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon av itraconazol-konsentrasjonene: (CYP3A4 induksjon) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itraconazol når det brukes sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil, bør en alternativ antimykotisk behandling overveies.
Itrakonazol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Itrakonazol/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Posakonazol/efavirenz (-/ 400 mg q.d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G induksjon)	Samtidig bruk av posaconazol og efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil bør unngås med mindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.
Posakonazol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Posakonazol/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme) Samtidig administrering av standarddoser efavirenz og vorikonazol er kontraindisert (see pkt. 4.3).	Siden efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil er et kombinasjonspreparat med fast dose, kan dosen av efavirenz ikke endres. Vorikonazol og efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil må derfor ikke gis samtidig.
Vorikonazol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Vorikonazol/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Antimalariamidler		
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser à 4 tabletter hver over 3 dager/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↑ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 induksjon)	Ettersom reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i en reduksjon i effekten av antimalariamiddelet, er det anbefalt å utvise forsiktighet når efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og artemeter/lumefantrin-tabletter gis samtidig.
Artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Artemeter/lumefantrin/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Atovakon og proguanilhydroklorid/efavirenz (250/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Atovakon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 til ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig administrering av atovakon/proguanil og efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil bør unngås
Atovakon og proguanilhydroklorid/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Atovakon og proguanilhydroklorid/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproksil 245 mg)
ANTIKONVULSIVE MIDLER		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) (reduksjon av karbamazepinkonsentrasjonene: CYP3A4-induksjon; reduksjon i efavirenz-konsentrasjonene: (CYP3A4-og CYP2B6-induksjon) Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling for bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil sammen med karbamazepin. Et alternativt antikonvulsivt middel bør overveies. Plasmanivåene av karbamazepin bør monitoreres periodisk.
Karbamazepin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Karbamazepin/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrat for CYP-isozymer	Interaksjon med efavirenz, emtricitabin eller tenofovir-disoproksil er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning av plasmakonsentrasjonene av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrat for CYP-isozymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil gis samtidig med antikonvulsive midler som er substrat for CYP-isozymer, bør det foretas periodisk monitorering av nivåene av de antikonvulsive midlene.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og valproinsyre kan gis samtidig uten dosejustering. Pasienter bør monitoreres for krampeanfallet.
Valproinsyre/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Valproinsyre/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatrin og gabapentin kun elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolismeenzymene og eliminasjonsveiene som efavirenz.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og vigabatrin og gabapentin kan gis samtidig uten dosejustering.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Vigabatrin/tenofovir-disoproksil Gabapentin/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonene og effekten av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller senkes av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet når det gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil.
ANTIDEPRESSIVE MIDLER		
Selektive serotoninopptakshemmere (SSRIs)		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 induksjon)	Når sertralin gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil, bør økninger av sertralindosen styres av klinisk respons.
Sertralin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Sertralin/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Paroksetin/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroksetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og paroksetin kan gis samtidig uten dosejustering.
Paroksetin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Paroksetin/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Fluoksetin/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Siden fluoksetin har tilsvarende metabolsk profil som paroksetin, d.v.s. en sterk CYP2D6-hemmende effekt, forventes heller ingen interaksjon med fluoksetin.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil og fluoksetin kan gis samtidig uten dosejustering.
Fluoksetin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Fluoksetin/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkelt dose (forsinket frisetting)/ 600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 induksjon)	Økning i bupropiondosen bør styres av klinisk respons, men den høyest anbefalte dosen av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Bupropion/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Bupropion/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Kalsiumkanalblokkere		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induksjon) Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke ansett å være klinisk signifikant.	Når diltiazem gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil, bør justering av diltiazemdosen styres av den kliniske responsen (se preparatomtalen (SPC) for diltiazem).
Diltiazem/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Diltiazem/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Verapamil, felodipin, nifedipin og nikardipin	Interaksjon med efavirenz, emtricitabin eller tenofovir disoproksil er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4-enzymet, foreligger det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonene av kalsiumkanalblokkeren.	Når en kalsiumkanalblokker gis samtidig med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil, bør justering av dosen av kalsiumkanalblokkeren styres av den kliniske responsen (se preparatomtalen (SPC) for kalsiumkanalblokkeren).
LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER		
HMG Co-A reduktasehemmere		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26) 2-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23) 4-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51) Totalt aktiv HMG Co-A reduktasehemmer: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)	Kolesterolnivåene bør monitoreres periodisk. Dosejusteringer av atorvastatin kan være påkrevet når det gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (se preparatomtalen (SPC) for atorvastatin).
Atorvastatin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Atorvastatin/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 til ↓ 12)	Kolesterolnivåene bør monitoreres periodisk. Dosejusteringer av pravastatin kan være påkrevet når det gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (se preparatomtalen (SPC) for pravastatin).
Pravastatin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Pravastatin/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproksil 245 mg)
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktiv HMG Co-A reductasehemmer: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 induksjon) Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirker ikke verdiene av AUC eller C _{max} for efavirenz.	Kolesterolnivåene bør monitoreres periodisk. Dosejusteringer av simvastatin kan være påkrevet når det gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (se preparatomtalen (SPC) for simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Simvastatin/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, derfor er ikke en interaksjon med efavirenz forventet.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil og rosuvastatin kan gis samtidig uten dosejustering.
Rosuvastatin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rosuvastatin/tenofovir disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
HORMONELLE ANTIKONSEPSJONSMIDLER		
Oral: Etinyløstradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolisme) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske signifikansen av disse effektene er ikke kjent.	En pålitelig barrieremetode må benyttes som prevensjon i tillegg til hormonelle anti-konsepsjonsmidler (se pkt. 4.6).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
Etinyløstradiol/tenofoviridisoproksil (-/300 mg q.d.)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestim/etinyløstradiol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Injeksjon: Depomedroksyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkelt dose DMPA)	I en 3 måneders interaksjonsstudie ble ingen signifikante forskjeller i MPA-farmakokinetiske parametre funnet mellom pasienter som mottok antiretroviral behandling som inneholdt efavirenz og pasienter som ikke mottok antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre utprøvere, selv om MPA-plasmanivåene var mer variable i den andre studien. I begge studiene forble progesteronplasmanivåene lave hos pasienter som mottok efavirenz og DMPA, noe som samsvarer med supresjon av eggløsningen.	På grunn av den begrensede informasjonen som er tilgjengelig må en pålitelig barrieremetode benyttes som prevensjon i tillegg til hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.6).
DMPA/tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
DMPA/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Nedsatt eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Det har vært enkelte rapporter etter markedsføring om svikt av antikonsepsjonsmidler med etonogestrel hos efavirenz-eksponerte pasienter.	En pålitelig barrieremetode må benyttes som prevensjon i tillegg til hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.6).
Etonogestrel/tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
IMMUNSUPPRESSIVA		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f. eks. cyklosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. ↓ eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponering for efavirenz.	Justering av dosen av det immunsuppressive midlet kan være nødvendig. Grundig overvåkning av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst to uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales
Tacrolimus/emtricitabin/tenofoviridisoproksil (0,1 mg/ kg q.d./ 200 mg/ 300 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviridisoproksil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	når behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil påbegynnes eller avsluttes.
OPIOIDER		
Metadon/efavirenz (35 – 100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 induksjon) I en studie hos HIV-infiserte brukere av intravenøse preparater førte samtidig inntak av efavirenz og metadon til reduserte plasmanivåer av metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å redusere abstinenssymptomene.	Samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil skal unngås på grunn av risiko for QTc-forlengelse (se pkt. 4.3).
Metadon/tenofoviridisoproksil (40 – 110 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
Buprenorfin/nalokson/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner.	Til tross for senkningen i buprenorfineksponering, viste ingen pasienter abstinenssymptomer. Dosejustering av buprenorfin er muligens ikke påkrevet når det gis sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil.
Buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Buprenorfin/nalokson/tenofovir-disoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

¹ Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

Studier utført med andre legemidler

Det var ingen klinisk signifikante interaksjoner når efavirenz ble administrert sammen med azitromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, nelfinavir, zidovudin, antacida med innhold av aluminium/magnesiumhydroksid, famotidin eller flukonazol. Potensialet for interaksjoner mellom efavirenz og andre antimykotika av azoltypen, f. eks. ketokonazol, er ikke undersøkt.

Det var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når efavirenz ble administrert sammen med stavudin, zidovudin eller famciklovir. Det var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofoviridisoproksil ble administrert samtidig med emtricitabin, nelfinavir eller ribavirin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner (se nedenfor og pkt. 5.3)

Graviditet bør unngås hos kvinner som får efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil. Fertile kvinner bør ta en graviditetstest før behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil startes opp.

Prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

Efavirenz: Det har tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevralkrønsdefekter, inkludert meningomyelocele, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester (ekskludert eventuelle efavirenz-inneholdende kombinasjonstabletter med fast dose). Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) som inkluderte hendelser forenlig med nevralkrønsdefekter er rapportert med kombinasjonstabletten med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksil. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er

ukjent. Ettersom en nevrallrørsdefekt oppstår i løpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrallrørene lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz i løpet av første trimester av en graviditet.

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

Misdannelser har vært observert hos fostre fra aperi behandlet med efavirenz (se pkt. 5.3).

Emtricitabin og tenofoviridisoprosil: En moderat mengde data (utfallet av mellom 300–1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofoviridisoprosil. Studier på dyr med emtricitabin og tenofoviridisoprosil indikerer ikke reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil nødvendig.

Amming

Det er påvist at efavirenz, emtricitabin og tenofovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av efavirenz, emtricitabin og tenofovir på nyfødte/spedbarn. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil skal derfor ikke brukes under amming.

Som en generell regel, anbefales det at HIV-infiserte kvinner ikke ammer spedbarna sine, for å unngå å overføre HIV-smitten til spedbarna.

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil på mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoprosil med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid rapportert ved behandling med efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil. Efavirenz kan også gi svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnlighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Kombinasjonen av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil er studert hos 460 pasienter, enten som efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil fastdose kombinasjonstablett (studie AI266073) eller som komponentprodukter (studie GS-01-934). Bivirkningene samsvarte stort sett med de som ble observert i tidligere studier av enkeltkomponentene. De hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos pasienter som fikk behandling i inntil 48 uker i studie AI266073, var psykiatriske lidelser (16 %), nevrologiske sykdommer (13 %) og gastrointestinale sykdommer (7 %).

Det er rapportert om alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, nevropsykiatriske bivirkninger (herunder alvorlig depresjon, død ved selvmord, psykoselignende atferd, krampefall), alvorlige leverbivirkninger, pankreatitt og laktacidose (noen ganger dødelig).

Det har også vært rapportert sjeldne tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt og mindre vanlige tilfeller av proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom) som noen ganger har ført til benforandringer (som i sjeldne tilfeller har ført til fraktur). Monitorering av nyrefunksjonen er anbefalt for pasienter som får efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4)

Seponering av behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos pasienter som har samtidig infeksjon av HIV og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz og kan føre til økt bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabulert liste av bivirkninger

Bivirkningene fra kliniske studier og etter markedsføring med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og enkeltkomponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil i antiretroviral kombinasjonsbehandling er beskrevet etter organklasser, frekvens og de av komponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil som bivirkningene kan knyttes til, i tabell 2 nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Bivirkninger knyttet til bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil: Behandlingsrelaterte bivirkninger som har antatt eller mulig sammenheng med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil, rapportert i studie AI266073 (over 48 uker; n = 203), som ikke har vært knyttet til en av enkeltkomponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil, omfatter:

- Vanlige: – anoreksi
- Mindre vanlige: – munntørrehet
 – usammenhengende tale
 – økt appetitt
 – nedsatt seksualdrift
 – myalgi

Tabell 2: Bivirkninger knyttet til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil, angitt etter de av komponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil som bivirkningene kan knyttes til

	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoprosil
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>			
Vanlige		Nøytropeni	
Mindre vanlige		anemi ¹	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>			
Vanlige		allergiske reaksjoner	
Mindre vanlige	hypersensitivitet		

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>			
Svært vanlige			hypofosfatemi ²
Vanlige	hypertriglyseridemi ³	hyperglykemi, hypertriglyseridemi	
Mindre vanlige	hyperkolesterolemi ³		hypokalemi ²
Sjeldne			laktacidose
<i>Psykiatriske lidelser:</i>			
Vanlige	depresjon (alvorlig i 1,6 %) ³ , angst ³ , unormale drømmer ³ , søvnløshet ³	unormale drømmer, insomni	
Mindre vanlige	selvmordsforsøk ³ , selvmordstanker ³ , psykose ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallusinasjoner ³ , eufori ³ , affektlabilitet ³ , forvirringstilstander ³ , aggresjon ³ , katatoni ³		
Sjeldne	gjennomført selvmord ^{3,4} , vrangforestillinger ^{3,4} , nevroser ^{3,4}		
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>			
Svært vanlige		Hodepine	svimmelhet
Vanlige	cerebellære koordinasjons- og balanseforstyrrelser ³ , søvnighet (2,0 %) ³ , hodepine (5,7 %) ³ , konsentrasjonsforstyrrelser (3,6 %) ³ , svimmelhet (8,5 %) ³	Svimmelhet	hodepine
Mindre vanlige	kramper ³ , amnesi ³ , unormale tanker ³ , ataksi ³ , unormal koordinering ³ , agitasjon ³ , skjelving		
<i>Øyesykdommer:</i>			
Mindre vanlige	uklart syn		
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>			
Mindre vanlige	tinnitus, vertigo		
<i>Karsykdommer:</i>			
Mindre vanlige	rødming		
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>			
Svært vanlige		diaré, kvalme	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige	diaré, oppkast, abdominalsmerter, kvalme	økning i amylase inkludert pankreasamylase, økt serumlipase, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi	abdominalsmerter, oppblåst mage, flatulens
Mindre vanlige	pankreatitt		pankreatitt

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil			
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>			
Vanlige	økt aspartat aminotransferase (ASAT), økt alanin aminotransferase (ALAT), økt gamma-glutamyltransferase (GGT)	økt serum-ASAT og/eller økt serum-ALAT, hyperbilirubinemi	økte transaminaser
Mindre vanlige	akutt hepatitt		
Sjeldne	leversvikt ^{3,4}		leversteatose, hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>			
Svært vanlige	utslett (moderat-alvorlig, 11,6 %, alle grader, 18 %) ³		utslett
Vanlige	pruritus	vesikuløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett, utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) ¹	
Mindre vanlige	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme ³ , alvorlige utslett (< 1 %)	angioødem ⁴	
Sjeldne	fotoallergisk dermatitt		angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>			
Svært vanlige		økt kreatinkinase	
Mindre vanlige			rabdomyolyse ² , muskelsvakhet ²
Sjeldne			osteomalacia (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller har ført til fraktur) ^{2,4} , myopati ²
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>			
Mindre vanlige		økt kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati inkludert Fanconi-syndrom	
Sjeldne			nyresvikt (akutt og kronisk), akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ⁴ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>			
Mindre vanlige	gynekomasti		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>			
Svært vanlige			asteni
Vanlige	tretthet	smerte, asteni	

- ¹ Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) svært vanlig når emtricitabin ble administrert til pедиатriske pasienter.
- ² Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt knyttet til tenofoviridisoprosil ved fravær av denne tilstanden.
- ³ Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for ytterligere detaljer.
- ⁴ Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring for efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoprosil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter som ble behandlet med efavirenz i kliniske studier (n=3969) eller eksponert for emtricitabin i randomiserte kontrollerte kliniske studier (n=1563) eller tenofoviridisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n=7319).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett: I kliniske studier med efavirenz var utslettene vanligvis milde til moderate maculopapulære huderupsjoner som oppstod innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvant utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen p.g.a. utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil startes igjen.

Psykiatriske symptomer: Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for de psykiatriske bivirkningene som er angitt i kolonnen for efavirenz i tabell 2.

Symptomer fra nervesystemet: Symptomer fra nervesystemet er vanlige for efavirenz, en av komponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil. I klinisk kontrollerte studier av efavirenz fikk 19 % (2 % alvorlig) av pasientene symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet, og 2 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av slike symptomer. De begynner vanligvis første eller andre dag av efavirenzbehandlingen og gir seg generelt etter de første 2–4 ukene. De kan opptre oftere når efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirennivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene (se pkt. 4.2).

Leversvikt med efavirenz: Leversvikt, også hos pasienter som ikke tidligere har hatt leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, har vært rapportert etter markedsføring, disse var noen ganger karakterisert ved et fulminant forløp og i noen tilfeller fremskredet til transplantasjon eller død.

Nedsatt nyrefunksjon: Ettersom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil kan forårsake nyreskader, anbefales monitorering av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4 og 4.8 Oppsummering av sikkerhetsprofilen). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofoviridisoprosil. Men hos noen pasienter opphørte ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofoviridisoprosil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden HIV-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenoppretting av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4).

Interaksjon med didanosin: Samtidig administrasjon av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og didanosin anbefales ikke da det fører til en 40–60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.5). Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktacidose, noen ganger dødelig.

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsykdom ved initiering av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatisk eller gjenværende opportunistisk infeksjon oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

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

Pediatrik populasjon

Det finnes utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet for barn under 18 år. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Andre spesielle populasjoner

Eldre: Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt lever- eller nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Ettersom tenofoviridisoprosil kan føre til nyretoksisitet, anbefales nøye monitorering av nyrefunksjonen hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon som behandles med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Pasienter som samtidig er infisert med HIV og HBV eller HCV: Bare et begrenset antall pasienter var samtidig infisert med HBV (n = 13) eller HCV (n = 26) i studie GS-01-934. Bivirkningsprofilen for efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil hos pasienter som samtidig er infisert med HIV/HBV eller HIV/HCV, lignet den som er observert hos pasienter infisert med HIV uten samtidige infeksjoner. Som en kan forvente hos denne pasientpopulasjonen, oppsto imidlertid økning i ASAT og ALAT hyppigere enn hos den øvrige HIV-infiserte populasjonen.

Forverring av hepatitt etter seponering av behandlingen: Hos HIV-infiserte pasienter som samtidig er infisert med HBV, kan det oppstå tegn på hepatitt klinisk og i laboratorieprøver etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger>.

4.9 Overdosering

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

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8) og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Administrering av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert efavirenz. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

Opptil 30 % av emtricitabindosen og omtrent 10 % av tenofovirdosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR06.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Efavirenz er en HIV-1 ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI). Efavirenz er en ikke-kompetitiv hemmer av HIV-1 reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant humant immunsviktvirus-2 (HIV-2) RT eller cellulær deoksyribonukleinsyre (DNA) polymeraser (α , β , γ eller δ). Emtricitabin er en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofoviridisoprosil konverteres *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog av adenosinmonofosfat.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres av cellulære enzymer og danner henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har vist at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fullt ut når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat hemmer kompetitivt HIV-1 reverstranskriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase, og det var ikke tegn til mitokondriektoksisitet *in vitro* eller *in vivo*.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble evaluert i en åpen, krysset QT-studie med positiv og placebokontroll og fast enkeltsekvens over 3 perioder og 3 behandlinger hos 58 friske forsøkspersoner med forhøyet CYP2B6-polymorfisme. Gjennomsnittlig C_{max} for efavirenz hos forsøkspersoner med CYP2B6 *6/*6-genotype etter administrering av en daglig dose på 600 mg over 14 dager, var 2,25 ganger høyere enn gjennomsnittlig C_{max} observert hos forsøkspersoner med CYP2B6 *1/*1-genotype. Det ble observert et positivt forhold mellom efavirenzkonsentrasjon og QTc-forlengelse. Basert på forholdet mellom konsentrasjon og QTc, er gjennomsnittlig QTc-forlengelse og øvre grense for 90 % konfidensintervall 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøkspersoner med CYP2B6 *6/*6-genotype etter administrering av en daglig dose på 600 mg over 14 dager (se pkt. 4.5).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz har vist antiviral aktivitet mot de fleste subtype-isolatene utenom B (subtypene A, AE, AG, C, D, F, G, J og N) men hadde redusert antiviral aktivitet overfor gruppe O virus. Emtricitabin viste antiviral aktivitet mot HIV-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G. Tenofovir viste antiviral aktivitet mot HIV-1-subtypene A, B, C, D, E, F, G og O. Både emtricitabin og tenofovir viste stammespesifikk aktivitet mot HIV-2 og antiviral aktivitet mot HBV.

I kombinasjonsstudier hvor *in vitro*-aktiviteten av efavirenz og emtricitabin sammen, efavirenz og tenofovir sammen og emtricitabin og tenofovir sammen ble evaluert, ble det sett additive til synergistiske antivirale effekter.

Resistens

Resistens overfor efavirenz kan være selektert *in vitro* og resulterte i enkel eller multipel aminosyresubstitusjon i HIV-1 RT, inkludert L100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var den hyppigste RT-substitusjonen som ble observert i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz. Substitusjoner i RT posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Kryssresistensprofilene for efavirenz, nevirapin og delavirdin *in vitro* viste at K103N-substitusjonen overfører tap av følsomhet til alle tre NNRTIene.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTI er lav på grunn av forskjellig virkningsmekanisme og bindingssted til målorganet. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og PI er lav fordi de angriper forskjellige enzymsystemer.

Det er sett resistens overfor emtricitabin eller tenofoviridisproksil *in vitro* og hos noen HIV-1-infiserte pasienter på grunn av utvikling av M184V- eller M184I-substitusjon i RT med emtricitabin, eller en K65R-substitusjon i RT med tenofoviridisproksil. Emtricitabinresistente virus med M184V/I-mutasjon var kryss-resistente mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for didanosin, stavudin, tenofoviridisproksil og zidovudin. K65R-mutasjonen kan også selekteres av abakavir eller didanosin og forårsaker redusert følsomhet for disse midlene pluss lamivudin, emtricitabin og tenofoviridisproksil. Tenofoviridisproksil bør unngås hos pasienter med HIV-1-stammer med K65R-mutasjoner. Både K65R- og M184V/I-mutasjonen er følsom for efavirenz. I tillegg har en K70E-substitusjon i HIV-1 RT blitt selektert av tenofoviridisproksil og fører til lavt nivå av redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, lamivudin og tenofoviridisproksil.

Pasienter med HIV-1 som uttrykker tre eller flere tymidin-analog-assosierte mutasjoner (TAM), som omfattet enten M41L- eller L210W-substitusjon i RT, viste redusert følsomhet for tenofoviridisproksil.

Resistens in vivo (antiretroviral-naive pasienter): I en 144 ukers åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive pasienter, hvor efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisproksil ble brukt som individuelle formuleringer (eller som efavirenz og den faste kombinasjonen av emtricitabin og tenofoviridisproksil fra uke 96 til 144), ble genotyping utført på plasma HIV-1-isolater fra alle pasienter med bekreftet HIV RNA > 400 kopier/ml ved uke 144 eller tidlig avslutning (se avsnittet *Klinisk erfaring*). Fra uke 144:

- M184V/I-mutasjonen oppsto i 2/19 (10,5 %) isolater analysert fra pasienter i efavirenz+emtricitabin+tenofoviridisproksilgruppen, og i 10/29 (34,5 %) isolater analysert fra efavirenz+lamivudin/zidovudingruppen (p-verdi < 0,05, Fisher eksakt test for sammenligning av emtricitabin+tenofoviridisproksilgruppen med lamivudin/zidovudingruppen hos alle pasienter).
- Ingen virus som ble analysert, inneholdt K65R- eller K70E-mutasjonen.
- Genotypisk resistens overfor efavirenz, hovedsakelig K103N-mutasjon, oppsto i virus fra 13/19 pasienter (68 %) i efavirenz+emtricitabin+tenofoviridisproksilgruppen og i virus fra 21/29 pasienter (72 %) i efavirenz+lamivudin/zidovudingruppen. En oppsummering av resistensmutasjonsutvikling er vist i tabell 3.

Tabell 3: Resistensutvikling i studie GS-01-934 etter 144 uker

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

* p-verdi < 0,05, Fisher eksakt test hvor efavirenz + emtricitabin + tenofoviridisproksilgruppen ble sammenlignet med efavirenz + lamivudin/zidovudingruppen (alle pasienter).

¹ Andre efavirenz-resistente mutasjoner omfattet A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) og M230L (n=1).

² Tymidin-analog-assosierte mutasjoner omfattet D67N (n=1) og K70R (n=1).

I den åpne, forlengede fasen av studien GS-01-934 hvor pasientene ble gitt efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil på tom mage, ble det sett 3 flere tilfeller av resistens. Alle tre pasientene hadde fått en fast dosekombinasjon av lamivudin og zidovudin og efavirenz i 144 uker, og byttet deretter til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil. To pasienter med bekreftet virologisk tilbakefall utviklet substitusjoner assosiert med resistens mot efavirenz (NNRTI), inkludert K103N, V106V/I/M og Y188Y/C reverstranskriptase-substitusjoner i uke 240 (96 uker med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil) og uke 204 (60 uker med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil). En tredje pasient hadde allerede substitusjon assosiert med resistens mot efavirenz (NNRTI) og M184V reverstranskriptase-substitusjon assosiert med resistens mot emtricitabin ved starten av den forlengede fasen med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil. Pasienten opplevde en suboptimal virologisk respons og utviklet K65K/R-, S68N- og K70K/E-substitusjoner assosiert med resistens mot NRTI i uke 180 (36 uker med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil).

Det henvises til preparatomtalen (SPC) for enkeltkomponentene for ytterligere opplysninger om resistens *in vivo* for disse legemidlene.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en 144 ukers åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934) fikk antiretroviralt behandlingsnaive pasienter med HIV-1-infeksjon enten en daglig dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil eller en fast kombinasjon av lamivudin og zidovudin gitt to ganger daglig og efavirenz gitt én gang daglig (se preparatomtalen for dette legemiddelet). Pasienter som fullførte 144 ukers behandling i en av behandlingsgrenene i studie GS-01-934 fikk velge om de ville fortsette med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil gitt på tom mage i en åpen, forlenget fase av studien. Data er tilgjengelig for 286 pasienter som byttet til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil: 160 hadde tidligere fått efavirenz, emtricitabin, og tenofoviridisoprosil, og 126 hadde tidligere fått lamivudin/zidovudin og efavirenz. En høy grad av virologisk suppresjon ble opprettholdt hos pasienter fra begge de initiale behandlingsgruppene som fikk efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil i den åpne, forlengede fasen av studien. Etter 96 uker med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil-behandling forble plasma-HIV-1 RNA konsentrasjonen < 50 kopier/ml hos 82 % av pasientene og < 400 kopier/ml hos 85 % av pasientene (intention to treat-analyse (ITT), manglende data = behandlingssvikt).

Studie AI266073 var en åpen, randomisert klinisk studie over 48 uker hos pasienter med HIV-1-infeksjon hvor effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil ble sammenlignet med antiretroviral behandling med minst to nukleosid- eller nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI) sammen med en proteasehemmer eller ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer; dog ikke et regime inneholdende samtlige efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil- komponenter (efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil). Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil ble gitt på tom mage (se pkt. 4.2). Pasientene hadde aldri erfart virologisk svikt på tidligere antiretroviral behandling, de hadde ingen kjente HIV-1-mutasjoner som tydet på resistens overfor noen av de tre komponentene i efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil, og de hadde vært virologisk supprimerte i minst tre måneder ved baseline. Pasientene enten byttet til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (n = 203) eller fortsatte med den opprinnelige antiretrovirale behandlingen (n = 97). Data etter 48 uker viste at høye nivåer av virologisk suppresjon, som var sammenlignbare med det opprinnelige behandlingsregimet, ble opprettholdt hos pasienter som ble randomisert til å bytte til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (se tabell 4).

Tabell 4: 48 ukers effektdata fra studie AI266073 hvor efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil ble gitt til virologisk suppresserte pasienter på antiretroviral kombinasjonsbehandling

Behandlingsgruppe:			
Endepunkt	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (N=203) n/N (%)	Fortsatte på opprinnelig behandlingsregime (N=97) n/N (%)	Forskjell mellom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og opprinnelig behandlingsregime (95 % CI)
pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml			
PVR (KM)	(94,5 %)	(85,5 %)	8,9 % (-7,7 % til 25,6 %)
M=Ekskludert	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % til 6,7 %)
M=Behandlingssvikt	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % til 9,3 %)
Modifisert LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % til 2,7 %)
pasienter med HIV-1 RNA < 200 kopier/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % til 2,2 %)
M=Ekskludert	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % til 4,2 %)
M=Behandlingssvikt	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % til 7,9 %)

PVR (KM): «Pure virologic response» vurdert ved Kaplan Meier (KM) metoden

M: Mangler

Modifisert LOCF: Post hoc-analyse hvor pasienter med virologisk svikt eller seponert behandling grunnet bivirkninger ble betraktet som tilfeller av behandlingssvikt; ved andre bortfall ble LOCF-metoden (oppføring av siste observasjon) benyttet

Ved separat analyse av de to gruppene var responsfrekvensen i gruppen med tidligere proteasehemmerbehandling tallmessig lavere for pasienter som byttet til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil [92,4 % mot 94,0 % for PVR (sensitivitetsanalyse) for henholdsvis efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil- og SBR-pasienter (stayed on their baseline regimen); en forskjell (95 % KI) på -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. I den tidligere NNRTI-gruppen var responsfrekvensene 98,9 % mot 97,4 % for henholdsvis efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil- og SBR-pasienter; en forskjell (95 % KI) på 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

En tilsvarende trend ble sett i en analyse av undergrupper med pasienter som tidligere har fått behandling med baseline HIV-1 RNA < 75 kopier/ml fra en retrospektiv gruppestudie (data samlet i 20 måneder, se tabell 5).

Tabell 5: Vedlikehold av «pure virologic response» (Kaplan Meier % (standardfeil) [95 % KI]) ved uke 48 for pasienter som tidligere har fått behandling med baseline HIV-1 RNA < 75 kopier/ml som fikk behandlingen byttet til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil i henhold til type tidligere antiretroviralt regime (Kaiser Permanente pasientdatabase)

Tidligere efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil-komponenter (N=299)	Tidligere NNRTI-basert regime (N=104)	Tidligere proteasehemmerbasert regime (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 %]

Det foreligger foreløpig ikke data fra kliniske studier med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos behandlingsnaive pasienter eller hos pasienter som er kraftig behandlet tidligere.

Det er ingen klinisk erfaring med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos pasienter hvor et førstelinje antiretroviralt behandlingsregime ikke har vært vellykket, eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

Pasienter som både har HIV- og HBV-infeksjon

Begrenset klinisk erfaring hos pasienter som både har HIV- og HBV-infeksjon antyder at behandling med emtricitabin eller tenofoviridisoprosil i antiretroviral kombinasjonsbehandling for å kontrollere HIV-infeksjon også fører til en reduksjon i HBV DNA (henholdsvis 3 log₁₀ reduksjon og 4 til 5 log₁₀ reduksjon) (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De separate farmasøytiske formuleringene av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil ble brukt for å bestemme farmakokinetikken til efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil administrert hver for seg til pasienter med HIV-infeksjon. Bioekvivalensen mellom en filmdrasjert tablett efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil og en filmdrasjert tablett efavirenz 600 mg pluss en hard kapsel emtricitabin 200 mg pluss en filmdrasjert tablett tenofoviridisoprosil 245 mg (ekvivalent til 300 mg tenofoviridisoprosil) gitt samtidig, ble fastlagt ved administrering av en enkelt dose til fastende, friske personer i studie GS-US-177-0105 (se tabell 6).

Tabell 6: Oppsummering av farmakokinetiske data fra studie GS-US-177-0105

Parametre	Efavirenz (N=45)			Emtricitabin (N=45)			Tenofoviridisoprosil (N=45)		
	Test	Referanse	GMR (%) (90 % KI)	Test	Referanse	GMR (%) (90 % KI)	Test	Referanse	GMR (%) (90 % KI)
C_{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·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)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AAUC_{inf} (ng·t/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_½ (t)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: enkel fastdose kombinasjonstablett tatt fastende.

Referanse: enkel dose av en 600 mg efavirenztablett, en 200 mg emtricitabinkapsel og en 300 mg tenofoviridisoprosiltablett tatt fastende.

Verdiene for Test og Referanse er gjennomsnittsverdier (% variasjonskoeffisient).

GMR = geometrisk minste kvadraters gjennomsnittsratio, KI = konfidensintervall

Absorpsjon

Hos HIV-infiserte pasienter ble maksimal plasmakonsentrasjon oppnådd innen 5 timer, og steady-state-konsentrasjoner ble nådd i løpet av 6 til 7 dager. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg én gang daglig, var steady-state maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [gjennomsnitt \pm standardavvik (S.D.) (variasjonskoeffisient (% 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 raskt med maksimal plasmakonsentrasjon 1 til 2 timer etter dosering. Etter flere doser oralt administrert emtricitabin til 20 pasienter med HIV-infeksjon var steady state C_{max} $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (gjennomsnitt \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 løpet av et 24 timers doseringsintervall.

Etter oral administrering av en enkelt dose 245 mg tenofoviridisoprosil til fastende pasienter med HIV-1-infeksjon, ble maksimal tenofovirkonsentrasjon oppnådd innen en time, og verdiene av C_{max} og AUC (gjennomsnitt \pm S.D.) (% CV) var henholdsvis $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %) og $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{t/ml}$ (30 %). Oral biotilgjengelighet av tenofovir fra tenofoviridisoprosil hos fastende pasienter var ca. 25 %.

Effekt av matinntak

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke vurdert sammen med mat.

Administrering av efavirenzkapsler sammen med et fettrikt måltid økte gjennomsnittlig AUC og C_{max} av efavirenz med henholdsvis 28 % og 79 % sammenlignet med fastende administrering. Ved dosering av tenofoviridisoprosil og emtricitabin i kombinasjon med enten et fettrikt måltid eller et lett måltid økte gjennomsnittlig AUC av tenofovir med henholdsvis 43,6 % og 40,5 %, og C_{max} med 16 % og 13,5 % sammenlignet med fastende administrering. Eksponering for emtricitabin ble ikke påvirket.

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales gitt på tom mage siden mat kan øke eksponeringen for efavirenz og føre til økt bivirkningshyppighet (se pkt. 4.4 og 4.8). Det er forventet at eksponeringen for tenofovir (AUC) vil bli ca. 30 % lavere når efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil tas på tom mage sammenlignet med når enkeltkomponenten tenofoviridisoprosil tas sammen med mat (se pkt. 5.1).

Distribusjon

Efavirenz er sterkt bundet (> 99 %) til plasmaproteiner hos mennesker, hovedsakelig albumin. *In vitro*-binding av emtricitabin til plasmaproteiner hos mennesker er < 4 % og uavhengig av konsentrasjonen i området 0,02 til 200 $\mu\text{g/ml}$. Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet for emtricitabin ca. 1,4 l/kg. Etter oral administrering blir emtricitabin vidt distribuert i kroppen. Gjennomsnittlig konsentrasjonsratio for plasma - blod var ca. 1,0, og gjennomsnittlig konsentrasjonsratio for sæd - plasma var ca. 4,0.

In vitro-binding av tenofovir til plasma- eller serumproteiner hos mennesker er henholdsvis < 0,7 % og 7,2 % i konsentrasjonsområdet 0,01 til 25 $\mu\text{g/m}$ for tenofovir. Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet for tenofovir ca. 800 ml/kg. Etter oral administrering blir emtricitabin vidt distribuert i kroppen.

Biotransformasjon

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

Eksponering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote genetiske varianten G516T av CYP2B6 isozymet. De kliniske konsekvensene av en slik sammenheng er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger assosiert med efavirenz kan ikke utelukkes.

Efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme, noe som kan være klinisk relevant for noen pasienter. Hos friske forsøkspersoner ga gjentatte doser på 200 - 400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulering (22 - 42 % lavere) og kortere terminal halveringstid på 40 – 55 timer (halveringstid etter en enkelt dose 52 – 76 timer). Efavirenz inducerer også UGT1A1. Eksponering for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduseres i nærvær av efavirenz (se pkt. 4.5, tabell 1). Selv *omni vitro*-data antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, viser rapporter også motstridende funn av både økt og redusert eksponering for substrater av disse enzymene når de administreres samtidig med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten av samtidig administrering er ikke klar.

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen med dannelse av 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugering med glukuronsyre med dannelse av 2'-O-glukuronid (omtrent 4 % av dosen). *In vitro*-studier har vist at verken tenofovirdisoproksilfumarat eller tenofovir er substrater for CYP-enzymene. Verken emtricitabin eller tenofovir hemmer legemiddelmetabolismen *in vitro* mediert av noen av de viktigere humane CYP- isoformene som er involvert i biotransformasjonen av legemidler. Emtricitabin hemmer heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferasen, enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkelt dose (se også data fra bioekvivalensstudien som er beskrevet ovenfor) og 40 – 55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14 til 34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen, og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

Etter oral administrering er eliminasjonshalveringstiden til emtricitabin omtrent 10 timer. Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen i urin (omtrent 86 %) og fæces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min.

Etter oral administrering er eliminasjonshalveringstiden til tenofovir omtrent 12 til 18 timer. Tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene både via filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, med omtrent 70-80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrasjon. Tilsynelatende clearance av tenofovir var i gjennomsnitt omtrent 307 ml/min. Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 210 ml/min, som er mer enn den glomerulære filtrasjonsraten. Dette indikerer at aktiv tubulær utskillelse er en viktig del av utskillelsen av tenofovir.

Alder

Farmakokinetikkstudier med efavirenz, emtricitabin eller tenofovir er ikke utført hos eldre pasienter (over 65 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir hos pasienter er lik for menn og kvinner. Det begrensede materialet antyder at kvinner kan ha en høyere eksponering for efavirenz, men de ser ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz.

Etnisk tilhørighet

Det begrensede materialet antyder at pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, men de ser ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikkstudier med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke utført hos spedbarn og barn i en alder under 18 år (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil etter samtidig administrasjon av de enkelte preparatene eller som efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil, er ikke studert hos HIV-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

De farmakokinetiske parameterne ble fastsatt etter administrasjon av enkeltdoser av emtricitabin 200 mg eller tenofoviridisoprosil 245 mg til ikke-HIV-infiserte pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Graden av nedsatt nyrefunksjon ble definert i henhold til baseline kreatininclearance (normal nyrefunksjon når kreatininclearance > 80 ml/min; mildt nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance = 50–79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance = 30–49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance = 10–29 ml/min).

Den gjennomsnittlige (%CV) emtricitabineksponeringen økte fra 12 µg•t/ml (25 %) hos pasienter med normal nyrefunksjon til 20 µg•t/ml (6 %), 25 µg•t/ml (23 %) og 34 µg•t/ml (6 %) hos pasienter med henholdsvis mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Den gjennomsnittlige (%CV) tenofovireksponeringen økte fra 2185 ng•t/ml (12 %) hos pasienter med normal nyrefunksjon til 3064 ng•t/ml (30 %), 6009 ng•t/ml (42 %) og 15 985 ng•t/ml (45 %) hos pasienter med henholdsvis mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (End Stage Renal Disease, ESRD) som trenger hemodialyse, økte legemiddeleksponeringen mellom dialyser betydelig i løpet av 72 timer til 53 µg•t/ml (19 %) for emtricitabin og i løpet av 48 timer til 42 857 ng•t/ml (29 %) for tenofovir.

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 1 % utskilles imidlertid uendret i urinen, så nedsatt nyrefunksjon har sannsynligvis minimal betydning for eksponeringen for efavirenz.

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon må doseintervallet av emtricitabin og tenofoviridisoprosil justeres på en måte som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør gis med forsiktighet til pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) og anbefales ikke for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. I en enkeltdosestudie av efavirenz ble halveringstiden doblet hos den ene pasienten med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte klasse C). Dette indikerer et potensiale for mye større grad av akkumulering. En studie av gjentatt dosering av efavirenz viste ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte klasse A) sammenlignet med kontrollene. Det forelå utilstrekkelige data for å fastslå om moderat eller

alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken til efavirenz.

Farmakokinetikken for emtricitabin er ikke undersøkt hos pasienter uten HBV-infeksjon men med varierende grad av leversvikt. Generelt vil farmakokinetikken for emtricitabin hos pasienter med HBV-infeksjon være lik den hos friske forsøkspersoner og hos pasienter med HIV-infeksjon.

En enkelt dose 300 mg tenofovirdisoproksil ble gitt til pasienter uten HIV-infeksjon men med varierende grad av nedsatt leverfunksjon definert i henhold til CPT-klassifikasjonen. Farmakokinetikken for tenofovir ble ikke vesentlig endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og dette antyder at det ikke er nødvendig å justere dosen av tenofovirdisoproksil hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Efavirenz: Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi for efavirenz indikerer ingen spesiell fare for mennesker. I toksisitetstester ved gjentatt dosering ble gallehyperplasi observert hos cynomolgusaper som fikk efavirenz i ≥ 1 år i doser som ga gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 2 ganger så høye som det man ser hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved seponering. Gallefibrose er sett hos rotter. Ikke-vedvarende kramper ble sett hos noen aper som fikk efavirenz i ≥ 1 år i doser som ga AUC-verdier som var 4 til 13 ganger så høye som det man ser hos mennesker ved anbefalt dose.

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester. Karsinogenitetsstudier viste økt forekomst av lever- og lungetumorer hos hannmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen bak tumordannelsen og den potensielle relevansen for mennesker er ikke kjent. Karsinogenitetsstudier med efavirenz hos hannmus og hann- og hunnrotter var negative.

Studier av reproduksjonstoksitet viste økt føtal resorpsjon hos rotter. Ingen misdannelser ble sett hos fostere av rotter og kaniner behandlet med efavirenz. Misdannelser ble imidlertid sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencefali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster.

Emtricitabin: Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Tenofovirdisoproksil: Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi for tenofovirdisoproksil indikerer ingen spesiell fare for mennesker. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning inkluderer nyre- og bentoksisitet og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert benmineralitet (bone mineral density, BMD) (rotter og hunder). Bentoksisitet hos unge voksne rotter og hunder oppstod ved eksponeringer på ≥ 5 ganger eksponeringen hos pediatriske eller voksne pasienter; bentoksisitet oppstod hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering (≥ 40 ganger eksponeringen hos pasienter). Funn ved studier av rotter og aper antydte at det var en stoffrelatert reduksjon i tarmabsorpsjonen av fosfat med potensiell sekundær reduksjon i BMD.

Gentoksisitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-testing av lymfomer hos mus, usikre resultater for en av stammene som ble brukt i Ames-testen, og svakt positive resultater i en UDS-test av primære leverceller fra rotte. Resultatene var imidlertid negative i en *in vivo*-testing av benmargmikronukleus hos mus.

Orale karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste bare lav forekomst av duodenale tumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Det er usannsynlig at disse tumorene har relevans for mennesker.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i peri-postnatale toksisitetstudier ved doser som var maternalt toksiske.

Kombinasjon av emtricitabin og tenofovirdisoproksil: I gentoksisitetstudier og toksisitetstester ved gjentatt dosering i én måned eller mindre med kombinasjonen av disse to virkestoffene ble det ikke funnet eksaserbasjon av toksikologiske effekter, sammenlignet med studier med de separate virkestoffene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen

Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Hydroksypropylcellulose, lav substituert
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Silikon, kolloidal vannfri
Natriummetabisulfitt
Laktosemonohydrat
Jernoksid, rød (E 172)

Filmdrasjering

Gul jernoksid (E1 72)
Jernoksid, rød (E 172)
Makrogol
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
Brukes innen 30 dager etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

High density polyetylen (HDPE)-boks med polypropylen barnesikret lukkeanordning med induksjonsforseglinginnlegg i aluminium og tørkemiddel, merket 'DO NOT EAT'.

Pakningsstørrelse: 30 tabletter
Flerpakningsstørrelse: 90 (3 pakker med 30 stk.) tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05 September 2017

10. OPPDATERINGSDATO

{DD måned ÅÅÅÅ}

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle leger som forventes å foreskrive/bruke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mottar en opplæringspakke for leger som inneholder følgende:

- Preparatomtale
- Opplæringsbrosjyre om HIV og nyresykdom, inkludert regnestav for kreatininclearance

Opplæringsbrosjyren om HIV og nyresykdom bør inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- At bruk av produkter som inneholder tenofovirdisoproksil, som Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, er forbundet med økt risiko for nyresykdom hos HIV-infiserte pasienter
- Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min).
- At bruk av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler. Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan brukes samtidig med nefrotoksiske midler, må nyrefunksjonen monitoreres i henhold til anbefalt plan.
- At pasienter bør undersøke sin baseline nyrefunksjon før behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Viktigheten av regelmessig monitorering av nyrefunksjonen under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- En anbefalt plan for monitorering av nyrefunksjonen som tar hensyn til eventuelle tilleggstrisikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon
- Hvis serumfosfatnivået er < 1,5 mg/dl eller kreatininclearance under behandlingen synker til < 50 ml/min, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke. Hvis kreatininclearance
- er bekreftet som < 50 ml/min eller serumfosfat synker til < 1,0 mg/dl, må behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan seponeres. Avbryting av behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.
- Bruksanvisning for regnestav for kreatininclearance

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

MERKING AV BOKS OG KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tablett
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

3. FORTEGNELSE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriummetabisulfitt og laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

[Kun for den ytre kartongen]

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Brukes innen 30 dager etter anbrudd.

<kun for kartong>

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

[Kun for den ytre kartongen]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Kun for den ytre kartongen]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE MED FLERPAKKEBOKS (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

3. FORTEGNELSE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriummetabisulfitt og laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Flerpakning: 90 (3 pakker med 30 stk.) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Brukes innen 30 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1222/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE MED FLERPAKKEBOKS (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

3. FORTEGNELSE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriummetabisulfitt og laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Brukes innen 30 dager etter anbrudd.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1222/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

B. PAKNINGSVEDLEGG:

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Hvordan du bruker Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er og hva det brukes mot

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inneholder tre virkestoffer som brukes for å behandle infeksjoner med humant immunsviktvirus (HIV):

- Efavirenz er en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI)
- Emtricitabin er en nukleosid reverstranskriptasehemmer (NRTI)
- Tenofovir er en nukleotid reverstranskriptasehemmer (NtRTI)

Hver av disse tre virkestoffene, som også kalles antiretrovirale legemidler, virker ved å påvirke et enzym (reverstranskriptase) som er nødvendig for at viruset skal formere seg.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan brukes til å behandle infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) hos voksne (18 år eller eldre) som tidligere er behandlet med andre antiretrovirale legemidler, og hvor HIV-1-infeksjonen har vært under kontroll i minst tre måneder. Pasientene må ikke ha opplevd at tidligere HIV-behandling ikke har virket.

2. Hva du må vite før du bruker Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Bruk ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **dersom du er allergisk** overfor efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du har alvorlig leversykdom.**
- **dersom du har en hjertesykdom som et unormalt elektrisk signal kalt forlengelse av QT-intervallet, som gir deg stor risiko for alvorlige hjerteproblemer (torsade de pointes).**
- hvis et familiemedlem (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av et hjerteproblem eller var født med hjerteproblemer.

- hvis legen din har fortalt deg at du har høye eller lave nivåer av elektrolytter som kalium eller magnesium i blodet.
- **hvis du tar** noen av de følgende legemidlene (se også «Andre legemidler og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan»):
 - **astemizol eller terfenadin** (brukes til behandling av høyfeber eller andre allergier)
 - **bepridil** (brukes til behandling av hjertesykdom)
 - **cisapride** (brukes til behandling av halsbrann)
 - **sekalealkaloider** (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (brukes til behandling av migrene og klusterhodepine)
 - **midazolam eller triazolam** (brukes til behandling av søvnløshet)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (brukes til behandling av visse psykiske sykdommer)
 - **Johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (naturlegemiddel som brukes til behandling av depresjon og angst)
 - **voriconazol** (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
 - **flekainid, metoprolol** (brukes til behandling av ujevn hjerterytme)
 - **visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
 - **sopprepende midler av triazoltypen**
 - **visse antimalariamidler**
 - **metadon** (brukes til behandling av opiatavhengighet)

Informér legen din umiddelbart dersom du tar noen av disse legemidlene. Hvis du tar disse legemidlene sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan du få alvorlige eller livstruende bivirkninger, eller legemidlene kan slutte å virke som de skal.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon** til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre. Dette legemidlet kurerer ikke HIV-infeksjonen. Når du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan du fortsatt få infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med HIV-infeksjon.
- Du må fortsette å gå til behandling hos legen mens du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- **Si fra til legen din:**
 - **dersom du tar andre legemidler** som inneholder efavirenz, emtricitabin, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoksil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan må ikke tas sammen med noen av disse legemidlene.
 - **dersom du har eller har hatt nyresykdom**, eller hvis tester har vist at du har problemer med nyrene dine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er ikke anbefalt hvis du har moderat til alvorlig nyresykdom.
 - Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan påvirke nyrene dine. Før du starter behandlingen, kan det hende at legen vil ta blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen. Det kan også hende at legen vil ta blodprøver i løpet av behandlingen for å kontrollere nyrene.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skal vanligvis ikke tas sammen med andre legemidler som kan skade nyrene dine (se *Andre legemidler og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Hvis dette likevel ikke kan unngås, vil legen kontrollere nyrefunksjonen din en gang i uken.

- **dersom du har en hjertesykdom, som et unormalt elektrisk signal kalt forlengelse av QT-intervallet**
- **dersom du har hatt en psykiatrisk sykdom**, inkludert depresjon, eller har misbrukt stoff eller alkohol. Si fra til legen din med en gang dersom du føler deg deprimert, har selvmordstanker eller har rare tanker (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*).
- **dersom du har hatt kramper (rykkvise kramper eller epileptisk anfall)** eller dersom du behandles med legemidler mot kramper, som for eksempel karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Dersom du tar noen av disse legemidlene, kan det være nødvendig for legen å undersøke mengden av krampemedisin i blodet ditt for å forsikre seg om at det ikke påvirkes av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Det kan hende legen gir deg et annet middel mot krampene.
- **dersom du har hatt leversykdom, som for eksempel kronisk aktiv hepatitt**. Pasienter med leversykdom som for eksempel kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretrovirale kombinasjonspreparater, har høyere risiko for alvorlige og potensielt livstruende leverproblemer. Legen din kan ta en blodprøve for å kontrollere hvor godt leveren din fungerer, eller han kan sette deg på et annet legemiddel. **Du må ikke ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dersom du har alvorlig leversykdom** (se tidligere under pkt. 2, *Bruk ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil din lege vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg. Tenofovir disoproxil og emtricitabin, to av virkestoffene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, viser noe aktivitet mot hepatitt B-virus, selv om emtricitabin ikke er godkjent som behandling av hepatitt B-infeksjon. Symptomene fra din hepatitt kan bli verre etter at du har sluttet å ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Legen din kan da ta blodprøver regelmessig for å kontrollere hvor godt leveren din fungerer (se pkt. 3, Dersom du avbryter behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan).
- Legen din vil vurdere regelmessige blodprøver for å kontrollere hvordan leveren din fungerer, uavhengig av om du har hatt leversykdom.
- **dersom du er eldre enn 65 år**. Det er ikke undersøkt et tilstrekkelig antall pasienter over 65 år. Dersom du er eldre enn 65 år og har fått resept på Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, vil legen følge deg opp nøye.
- **Når du starter behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, må du se etter:**
 - **tegn på svimmelhet, søvnproblemer, søvnighet, konsentrasjonsvansker eller unormale drømmer**. Disse bivirkningene kan komme i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2 til 4 ukene.
 - **tegn på hudutslett**. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan forårsake hudutslett. Dersom du ser tegn på alvorlig hudutslett med blemmer eller feber, må du slutte å ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og kontakte legen med en gang. Hvis du har hatt utslett under behandling med et annet NNRTI, kan du ha høyere risiko for å få utslett med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **tegn på inflammasjon (betennelse) eller infeksjon.** Hos noen pasienter som har langt kommet HIV-infeksjon (AIDS) og tidligere har hatt infeksjoner på grunn av redusert immunforsvar, kan tegn og symptomer på inflammasjon fra tidligere infeksjoner vise seg like etter at anti-HIV-behandlingen er startet. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som kan ha vært tilstede uten tydelige symptomer. Dersom du oppdager symptomer på infeksjon, må du ta kontakt med legen med en gang.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

- **skjelettsykdom.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (benvevet dør på grunn av for lite blodtilførsel til benet). Blant annet varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon og høy kroppsmasseindeks kan være noen av de mange risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er stivhet og smerter i leddene (spesielt hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Dersom du oppdager noen av disse symptomene, må du kontakte legen.

Skjelettsykdom (noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe på grunn av skade på nyrenes tubulære celler (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*).

Barn og ungdom

- **Ikke gi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan til barn og ungdom** under 18 år. Bruk av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil hos barn og ungdom er ikke undersøkt.

Andre legemidler og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Du må ikke ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sammen med visse legemidler. Disse er listet opp i begynnelsen av avsnitt 2 under *Bruk ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*. De inkluderer noen vanlige legemidler og noen naturlegemidler (inkludert johannesurt) som kan gi alvorlige bivirkninger.

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan må heller ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder efavirenz (med mindre legen din anbefaler det), emtricitabin, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoksil.

Si fra til legen dundersom du tar andre legemidler som kan skade nyrene dine. Noen eksempler på slike legemidler er:

- aminoglykosider, vankomycin (legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner)
- foscarnet, ganciklovir, cidofovir (legemidler til behandling av virusinfeksjoner)
- amfotericin B, pentamidin (legemidler til behandling av soppinfeksjoner)
- interleukin-2 (ved behandling av kreft)
- ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan reagere med andre legemidler, inkludert naturlegemidler som Ginkgo biloba-ekstrakter. Som et resultat av dette, kan mengden av

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan eller andre legemidler i blodet ditt påvirkes. Dette kan føre til at legemidlet slutter å virke som det skal, eller at bivirkningene blir verre. I noen tilfeller vil legen din finne det nødvendig å justere dosen eller sjekke mengden i blodet. **Det er viktig at du sier fra til lege eller apotek dersom du tar noen av legemidlene nevnt:**

- **Legemidler som inneholder didanosin (mot HIV-infeksjon):** Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tas sammen med andre antivirale midler som inneholder didanosin, kan didanosin-nivåene i blodet forhøyes og antallet CD4-celler reduseres. Betennelse i bukspyttkjertelen og laktacidose (for mye melkesyre i blodet), som noen ganger kan være dødelig, er rapportert i sjeldne tilfeller når legemidler som inneholder tenofovir disoproxil og didanosin ble tatt samtidig. Legen din vil nøye overveie om du skal behandles med legemidler som inneholder tenofovir og didanosin.
- **Andre legemidler som brukes ved HIV-infeksjon:** Proteasehemmerne darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir eller ritonavir-forsterket atazanavir eller saquinavir. Legen din kan overveie å gi deg et annet legemiddel eller endre dosen av proteasehemmerne. Si også fra til legen din hvis du tar maraviroc.
- **Legemidler som brukes til å behandle infeksjoner med hepatitt C-virus:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir.
- **Legemidler som brukes for å redusere fettstoffer i blodet (også kalt statiner):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan redusere mengden av statiner i blodet. Legen vil kontrollere kolesterolnivåene dine og vil overveie å endre statindosen din om nødvendig.
- **Legemidler som brukes til å behandle kramper/epilepsi (antikonvulsive midler):** Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan redusere mengden antikonvulsive midler i blodet ditt. Karbamazepin kan redusere mengden efavirenz, som er et av virkestoffene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, i blodet ditt. Legen din kan overveie å gi deg et annet middel mot krampene.
- **Legemidler som brukes for å behandle bakterieinfeksjoner,** inkludert tuberkulose og AIDS-relatert mycobacterium avium kompleks: Klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Legen din kan vurdere å endre dosen din eller gi deg et annet antibiotisk middel. I tillegg kan legen vurdere å gi deg en tilleggsdose efavirenz for å behandle din HIV-infeksjon.
- **Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (antifungale midler):** Itrakonazol eller posakonazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan redusere mengden itraconazol eller posakonazol i blodet ditt. Legen din kan vurdere å gi deg et annet middel mot soppinfeksjonen.
- **Legemidler som brukes for å behandle malaria:** Atovakon/proguanil eller artemeter/lumefantrin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan redusere mengden atovakon/proguanil eller artemeter/lumefantrin i blodet ditt.
- **Prevensjonsmidler som inneholder hormoner som p-piller, injisert prevensjonsmiddel (for eksempel Depo-Provera) eller prevensjonsimplantat (for eksempel Implanon):** Du må også bruke en pålitelig barriereprevensjonsmiddel (se avsnittet *Graviditet og amming*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan føre til at prevensjonsmidler som inneholder hormoner virker dårligere. Graviditeter har forekommet hos kvinner som tar efavirenz, et innholdsstoff i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, mens de har brukt et prevensjonsimplantat, selv om det ikke er fastslått om det var efavirenzbehandlingen som førte til at prevensjonsmidlet ikke virket.

- **Sertralin**, et legemiddel som brukes til å behandle depresjon. Det kan bli nødvendig å endre sertralindosen din.
- **Bupropion**, et legemiddel som brukes til å behandle depresjon. Det kan bli nødvendig å endre bupropiondosen din.
- **Diltiazem eller lignende legemidler (kalsiumkanalblokkere)**: Når du begynner med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan det bli nødvendig å justere dosen av kalsiumkanalblokkeren.
- **Legemidler som brukes for å forhindre at kroppen avstøter transplanterte organer (også kalt immunsuppressiva)**, som ciklosporin, sirolimus eller tacrolimus. Når du begynner eller slutter å ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, vil legen din overvåke plasmanivåene dine av det immunosuppressive midlet, og det kan bli nødvendig å justere dosen av dette legemidlet.
- **Warfarin eller acenokumarol** (legemidler brukt til å redusere dannelsen av blodpropper): Det kan bli nødvendig å justere dosen av warfarin eller acenokumarol.
- **Ginkgo biloba-ekstrakter** (et naturlegemiddel).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner bør ikke bli gravide når de behandles med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og i 12 uker etter at behandlingen er avsluttet. Legen kan be deg ta en graviditetstest for å forsikre seg om at du ikke er gravid før du starter behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Dersom du kan bli gravid mens du tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, må du bruke et pålitelig barriere-prevensjonsmiddel (for eksempel kondom) sammen med andre prevensjonsmidler, inkludert p-piller eller andre prevensjonsmidler som inneholder hormoner (for eksempel implantat eller injeksjon). Efavirenz, som er et av virkestoffene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan forbli i blodet en stund etter at behandlingen er stoppet. Du må derfor fortsette å bruke prevensjonsmidler som nevnt ovenfor i 12 uker at behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er avsluttet.

Ta kontakt med legen din med en gang dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom du er gravid, må du bare ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hvis du og legen din mener at det er absolutt nødvendig.

Alvorlige fosterskader er sett hos fostre av dyr og hos spedbarn til kvinner som er behandlet med efavirenz mens de var gravide.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Hvis du har tatt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i løpet av svangerskapet, kan legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som hadde tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

Du må ikke amme når du behandles med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Både HIV og innholdsstoffene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan gå over i morsmelken og påføre barnet ditt alvorlig skade.

Kjøring og bruk av maskiner

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan gi svimmelhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnighet. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner dersom du merker disse bivirkningene.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inneholder natrium og laktose.

Dette legemidlet inneholder 7,5 mg natriummetabisulfitt pr. dose, noe som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlig hypersensitivitetsreaksjoner og bronchospasmer. Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt». Hver dose inneholder også 105,5 mg laktose. Dersom du har blitt fortalt av legen din at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper, må du ta kontakt med lege før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

En tablett daglig tatt gjennom munnen. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skal tas på tom mage (vanligvis betyr det 1 time før eller 2 timer etter et måltid), helst ved sengetid. Dette kan gjøre at noen av bivirkningene (for eksempel svimmelhet, søvnighet) blir mindre plagsomme. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan svelges hele med vann.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan må tas hver dag.

Hvis legen din bestemmer at du bør stoppe å ta et av virkestoffene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kan det hende du får efavirenz, emtricitabin og/eller tenofovirdisoproksil hver for seg eller sammen med andre legemidler for behandling av HIV-infeksjonen.

Dersom du tar for mye av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Dersom du ved et uhell tar for mange tabletter med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kan du ha økt risiko for mulige bivirkninger av dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*). Rådfør deg med legen din eller nærmeste legevakt. Ta med deg tablettboksen slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Det er viktig at du ikke hopper over en dose med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Dersom du glemmer en dose Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og det er mindre enn 12 timer siden den vanligvis skulle vært tatt, må du ta den så snart du kan, og så ta neste dose til vanlig tid.

Dersom det snart er tid for å ta den neste dosen (mindre enn 12 timer til), må du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du kaster opp tablett (innen 1 time etter at du har tatt

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan), må du ta en ny tablett. Ikke vent til det er tid for å ta neste dose. Du trenger ikke å ta en ny tablett hvis du kaster opp mer enn 1 time etter at du har tatt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Dersom du avbryter behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Ikke avbryt behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uten å snakke med legen din først. Dersom behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan avbrytes, kan det påvirke din respons på senere behandling. Dersom du har sluttet å ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, må du snakke med legen før du starter behandlingen igjen. Legen kan vurdere å gi deg komponentene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan separat dersom du har problemer eller dosen din må justeres.

Når du begynner å ha lite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan igjen, må du sørge for å få mer hos legen eller på apoteket. Dette er svært viktig, for mengden virus kan øke dersom behandlingen avbrytes, selv for kort tid. Viruset kan deretter bli vanskeligere å behandle.

Dersom du har både HIV-infeksjon og hepatitt B, er det spesielt viktig at du ikke avbryter behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uten å snakke med legen først. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viser at hepatitten er blitt verre etter at de har sluttet å ta emtricitabin eller tenofovirdisoproksil (to av de tre virkestoffene i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Hvis behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan avsluttes, kan legen anbefale å gjenoppta hepatitt B-behandling. Du kan be om å få tatt en blodprøve for å kontrollere hvordan leveren din fungerer i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av din hepatitt, som kan være livstruende..

Si fra til legen din umiddelbart dersom du opplever nye eller uvanlige symptomer etter at behandlingen er avsluttet, spesielt symptomer som er knyttet til hepatitt B-infeksjon.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: Informer legen din omgående

- **Melkesyreacidose**(for mye melkesyre i blodet) er en sjelden (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 pasienter), men alvorlig bivirkning som kan være dødelig. Følgende bivirkninger kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, rask pust
 - tretthet
 - kvalme, oppkast og magesmerter

Kontakt lege omgående hvis du tror at du har melkesyreacidose.

Andre mulige alvorlige bivirkninger

Bivirkningene nedenfor er **mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- allergisk reaksjon (overfølsomhet) som kan forårsake alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, se pkt. 2.)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

- sinne, selvmordstanker, rare tanker, forfølgelsestanker (paranoia), ikke i stand til å tenke klart, endret sinnstemning, se eller høre ting som faktisk ikke er der (hallusinasjoner), selvmordsforsøk, personlighetsforandringer (psykose), katatoni (en tilstand som gjør at pasienten mister bevegelsesevne og taleevne over en periode)
- buksmerter (magesmerter) på grunn av betennelse (inflammasjon) i bukspyttkjertelen
- glemsomhet, forvirring, epileptiske krampeanfall, usammenhengende tale, skjelving
- gulfarging av hud eller øyne, kløe, eller magesmerter på grunn av betennelse
- skader i såkalte nyretubuli

Psykiatriske bivirkninger i tillegg til de som er listet opp ovenfor, er vrangforestillinger, nevrose. Noen pasienter har begått selvmord. Disse problemene synes å opptre oftere hos pasienter som har hatt en psykiatrisk sykdom. Du må alltid kontakte lege øyeblikkelig dersom du har disse symptomene.

Bivirkninger i leveren: Dersom du også har en hepatitt B-virusinfeksjon, kan du oppleve en forverring av din hepatitt etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 3).

Bivirkningene nedenfor er **sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 pasienter):

- leversvikt, som i noen tilfeller kan føre til døden eller til levertransplantasjon. De fleste tilfellene oppstår hos pasienter som allerede har hatt en leversykdom, men dette er også rapportert hos pasienter uten eksisterende leversykdom.
- betennelse (inflammasjon) i nyrene, store mengder urin og tørsthetsfølelse
- ryggsmarter forårsaket av nyreproblemer, inkludert nyresvikt. Legen kan ta en blodprøve for å se om nyrene dine fungerer som de skal.
- oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), som kan oppstå på grunn av skader på tubulære celler i nyrene
- fettlever

Kontakt lege dersom du tror at du kan ha noen av disse alvorlige bivirkningene.

Andre mulige bivirkninger

De hyppigste bivirkningene

Bivirkningene nedenfor er **svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter):

- svimmelhet, hodepine, diaré, kvalme, oppkast
- utslett (inkludert røde flekker eller prikker, noen ganger med blemmer og opphovning av huden)
- svakhetsfølelse

Resultater av prøver kan også vise:

- redusert innhold av fosfat i blodet
- forhøyet innhold av kreatinkinase i blodet som kan føre til smerter og svakhet i musklene

Bivirkningene nedenfor er **vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):

- allergiske reaksjoner
- forstyrrelser i koordinasjon og balanse
- bekymring eller depresjon
- søvnvansker, unormale drømmer, konsentrasjonsvansker, søvnighet
- smerter, magesmerter
- fordøyelsesproblemer med ubehagsfølelse etter måltid, oppblåsthet, luftavgang fra tarmen
- tap av appetitt
- tretthet
- kløe

- forandringer i hudfargen, som for eksempel flekker med mørkere hud som ofte begynner på hendene og fotsålene

Resultater av prøver kan også vise:

- lavt antall hvite blodlegemer (reduksjon i antall hvite blodlegemer kan gjøre deg mer utsatt for infeksjoner)
- problemer med leveren eller bukspyttkjertelen (pankreas)
- økte fettsyrer (triglyserider), bilirubin eller sukker i blodet

Bivirkningene nedenfor er **mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller -svakhet
- anemi (lavt antall røde blodceller)
- følelse av å snurre rundt eller falle (vertigo), piping, ringing eller annen vedvarende støy i ørene
- tåkesyn
- kuldegysninger
- forstørrede bryster hos menn
- nedsatt seksualdrift
- rødming
- munntørrhet
- økt appetitt

Resultater av prøver kan også vise:

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt mengde kreatinin i blodet
- proteiner i urinen
- økt mengde kolesterol i blodet

Nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet kan inntreffe som et resultat av skade på nyrenes tubulære celler.

Bivirkningene nedenfor er **sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 pasienter):

- kløende utslett i huden som skyldes reaksjon på solskinn

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/bivirkningsmelding-for-pasienter. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Skriv inn datoen da boksen ble åpnet på etiketten og/eller esken på den angitte plassen. Brukes innen 30 dager etter anbrudd.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- Virkestoffer er efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoproksil. Hver Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproksil (som maleat).
- Andre innholdsstoffer i tablettene er krysskarmelosenatrium, hydroksypropylcellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kolloidal silikon, natriummetabisulfitt, laktosemonohydrat og rødt jernoksid (E 171).
- Dette legemidlet inneholder natriummetabisulfitt og laktosemonohydrat. Se avsnitt 2.
- Andre innholdsstoffer i filmdrasjelaget på tablettene er gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), makrogol, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E 171).

Hvordan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmdrasjerte tabletter er rosa kapselformede tabletter, preget med «M» på den ene siden og «TME» på den andre siden.

Dette legemidlet er tilgjengelig i plastbokser som inneholder et tørkemiddel merket 'MÅ IKKE SPISES' og 30 tabletter, og i flerpakninger med 90 tabletter som består av 3 bokser, hver med 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Produsent

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien (Belgia)

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

Lietuva (Litauen)

BGP Products UAB
Tlf: +370 5 205 1288

България (Bulgaria)

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika (Den tjekkiske republikk)

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

Danmark

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

Deutschland (Tyskland)

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

Eesti (Estland)

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

Ελλάδα (Hellas)

Generics Pharma Hellas EPE
Tlf: +30 210 993 6410

España (Spania)

Mylan Pharmaceuticals S.L.
Tlf: + 34 900 102 712

France (Frankrike)

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

Hrvatska (Kroatia)

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος (Kypros)

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija (Latvia)

BGP Products SIA
Tlf: +371 676 055 80

Magyarország (Ungarn)

Mylan EPD Kft
Tlf: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

Mylan BV
Tlf: +31 (0)20 426 3300

Norge

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

Österreich (Østerrike)

Arcana Arzneimittel GmbH
Tlf: +43 1 416 2418

Polska (Polen)

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

Portugal

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

România

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

Slovenija (Slovenia)

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

Slovenská republika (Slovakia)

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Tlf: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750

Storbritannia

Generics [UK] Ltd
Tlf: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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