

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og tenofovirdisoproxil-phosphat svarende til 245 mg tenofovirdisoproxil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyserød, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet, der måler ca. 20,0 x 10,7 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Voksne

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

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan.

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

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

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

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

Hvis seponering af en af komponenterne i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er indiceret, eller hvis modifikation af dosis er nødvendig, findes der separate præparater med efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Se produktresuméet for disse lægemidler.

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

Dosisjustering

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

Særlige populationer

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos børn under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Svært nedsat leverfunktion (CPT klasse C) (se pkt. 5.2).

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

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

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

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

Administration til patienter med:

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

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

Disse lægemidler omfatter:

- antiarytmika af klasse IA og III
- neuroleptika, antidepressiva
- visse antibiotika, herunder stoffer fra følgende klasser: makrolider, fluorokinoloner, imidazol- og triazol-antimykotika
- visse non-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flecainid
- visse antimalariamidler
- methadon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration med andre lægemidler

Som en fast kombination bør Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ikke gives samtidigt med andre lægemidler, der indeholder de samme aktive komponenter, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, der indeholder efavirenz, medmindre det er nødvendigt på grund af dosisjustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grund af ligheder med emtricitabin bør Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ikke gives samtidigt med andre cytidinanaloger som lamivudin (se pkt. 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må ikke gives samtidigt med adefovirdipivoxil eller med lægemidler, som indeholder tenofovirafenamid.

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

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

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

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

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

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

Opportunistiske infektioner

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

Virkning af mad

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

Leversygdom

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Zentivasfarmakokinetik, sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med signifikante, tilgrundliggende leversygdomme (se pkt. 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er kontraindiceret hos patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Da efavirenz hovedsageligt metaboliseres ved hjælp af CYP-systemet, bør forsigtighed udvises ved administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til patienter med let nedsat

leverfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt med henblik på efavirenz-bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet. Der bør regelmæssigt udføres laboratorietests til evaluering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

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

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

Leverproblemer

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

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

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

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

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

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

QTc-forlængelse

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

Psykiske symptomer

Psykiske bivirkninger er indberettet hos patienter behandlet med efavirenz. Patienter med psykiatriske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for alvorlige psykiske bivirkninger. Specielt har svær depression været mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende adfærd og katatoni. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever

symptomer som svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relateret til brugen af efavirenz. Hvis dette er tilfældet, bør det besluttes, hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

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

Kramper

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

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

Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatinin-clearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentrationen i blodet samt glucosekoncentrationen i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er et kombinationsprodukt og dosisintervallet for

de enkelte komponenter ikke kan justeres, bør behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva seponeres hos patienter med bekræftet kreatininclearance < 50 ml/min eller fald i serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager. Hvis seponering af behandling med en af komponenterne i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er indiceret, eller hvis dosismodificering er påkrævet, findes der separate efavirenz-, emtricitabin- og tenofovirdisoproxil-præparater.

Virkning på knogler

Knogleabnormiteter såsom osteomalacia, som kan vise sig som vedvarende eller forværret knoglesmerter, og som kan i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer, kan forekomme i forbindelse med tenofovirdisoproxil-induceret proximal renal tubulopati (se pkt. 4.8).

Tenofovirdisoproxil kan også medføre en reduktion i knoglemineraltæthed (BMD). I et 144-ugers klinisk studie (GS-99-903), som sammenlignede tenofovirdisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz til antiretroviral-naive patienter, blev der observeret små fald i BMD i hofte og rygsøjle i begge behandlingsgrupper. BMD i rygsøjlen samt ændringer i knoglebiomarkører fra *baseline* var signifikant større i tenofovirdisoproxil-behandlingsgruppen ved uge 144. Fald i BMD i hofte var signifikant større i denne gruppe indtil uge 96. Der var imidlertid ingen øget risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante knogleabnormiteter i løbet af de 144 uger i dette studie.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. Samlet set i betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata om virkningen af tenofovirdisoproxil på knoglesundhed og brudrisiko, alternative behandlingsregimer bør overvejes til patienter med osteoporose med høj risiko for frakturer.

Hvis der er mistanke om eller påvist knogleabnormiteter, bør relevant konsultation foretages.

Hudreaktioner

Der er indberettet let til moderat udslæt som følge af de individuelle Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-komponenter. Udslæt associeret med efavirenz forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden.

Der er rapporteret svært udslæt, ledsaget af blæredannelse, fugtig afskalning eller ulceration hos mindre end 1% af de patienter, der er behandlet med efavirenz (se pkt. 4.8). Forekomsten af erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var ca. 0,1%. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal seponeres hos patienter, der udvikler svært udslæt ledsaget af blæredannelse, afskalning, mucosapåvirkning eller feber. Der er begrænset erfaring med efavirenz hos patienter, som er ophørt med andre antiretrovirale lægemidler i NNRTI-gruppen. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke anvendes til patienter, som har haft en livstruende hudreaktion (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) under NNRTI-behandling.

Vægt og metaboliske parametre

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

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

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

Patienter med hiv-1 med stammer som har mutationer

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Zentiva bør undgås til patienter inficeret med hiv-1, som har K65R-, M184V/I- eller K102N-mutationer (se pkt. 4.1 og 5.1).

Ældre

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

Hjælpestoffer

Denne lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, det vil sige i det væsentlige "natriumfri".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Samtidig administration af efavirenz og metamizol, som er en inducer af metaboliserende enzymer inklusive CYP2B6 og CYP3A4, kan medføre en reduktion i plasmakoncentrationer af efavirenz med potentielt fald i klinisk effekt. Derfor tilrådes forsigtighed, når metamizol og efavirenz administreres samtidigt; klinisk respons og / eller lægemiddelniveauer skal overvåges efter behov.

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

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

Interaktion med cannabinoid-test

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

Kontraindikationer for samtidig brug

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

Elbasvir/grazoprevir

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

Voriconazol

Samtidig administration af efavirenz og voriconazol standarddoser er kontraindiceret. Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er et fastdosis-kombinationsprodukt, kan efavirenz dosis ikke ændres; voriconazol og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må derfor ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.3 og tabel 1).

Perikon (Hypericum perforatum)

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

QT-forlængende lægemidler

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

Samtidig brug frarådes

Atazanavir/ritonavir

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

Didanosin

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

Sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

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

Lægemidler som udskilles gennem nyrerne

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

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

Praziquantel

Samtidig anvendelse med efavirenz anbefales ikke på grund af et signifikant fald i koncentrationer af praziquantel i plasma, med risiko for behandlingssvigt på grund af øget levermetabolisme for efavirenz. Hvis kombinationen er nødvendig, kan en øget dosis af praziquantel overvejes.

Andre interaktioner

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

Tabel 1: Interaktion mellem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller dets individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTIINFEKTIVA		
Hiv-antivirale lægemidler		
Proteasehæmmere		
Atazanavir/ritonavir / tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og tenofovir medførte øget eksponering for tenofovir. Højere tenofovir-koncentrationer kunne forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, inklusive nyrelidelser.	Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva frarådes.
Atazanavir/ritonavir / efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alle administreret sammen med mad) Atazanavir/ritonavir /efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alle administreret sammen med mad)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% til ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51) Atazanavir (pm): AUC: ↔** (↓ 10% til ↑ 26%) C _{max} : ↔** (↓ 5% til ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs C _{min} kan have negativ indflydelse på virkningen af atazanavir. ** Baseret på historisk sammenligning. Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir frarådes.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Atazanavir/ritonavir /emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * lavere end de anbefalede doser; lignende fund forventes med de anbefalede doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min} : ↑ 17% C_{max} : ↑ 15% (CYP3A4-hæmning)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt kan medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal anvendes sammen med darunavir/ritonavir, bør regimet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Darunavir/ritonavir bør anvendes med forsigtighed sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Se afsnittet om ritonavir nedenfor.
Darunavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * lavere end den anbefalede dosis	Darunavir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion ikke undersøgt. På grund af forskellige eliminationsveje forventes ingen interaktion.	
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og fosamprenavir/ritonavir kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Se afsnittet om ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Indinavir/efavirenz (800 mg q8t/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Der sås en lignende reduktion i indinavir-eksponering, når indinavir 1.000 mg q8t blev givet sammen med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion) Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor</p>	Der er kun utilstrækkelige data til doseringsanbefaling for indinavir, når dette doseres sammen med kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Den kliniske signifikans af reducerede indinavirkoncentrationer er ikke fastslået, men omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion bør overvejes, når der vælges et regime, der indeholder både efavirenz, et af indholdsstofferne i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, og indinavir.
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8t/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Indinavir/tenofovirdisoproxil (800 mg q8t/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Lopinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)</p> <p>Højere tenofovir-koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, inklusive nyresygdomme.</p>	Der er kun utilstrækkelige data til doseringsanbefaling for lopinavir/ritonavir, når disse doseres sammen med kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<p>Lopinavir/ritonavir bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Betydelige fald i lopinavir-eksponering, hvilket nødvendiggør dosisjustering af lopinavir/ritonavir. Når det blev anvendt i kombination med efavirenz og to NRTI'er, gav lopinavir/ritonavir 533/133 mg (bløde kapsler) to gange dagligt de samme lopinavirplasmakoncentrationer sammenlignet med lopinavir/ritonavir (bløde kapsler) 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz (historiske data).</p> <p>Lopinavir-koncentrationer: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavir-koncentrationer: samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz. Justering af lopinavir-/ritonavirdosis er nødvendig ved administration sammen med efavirenz.</p> <p>Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor</p>	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) AUC aften: ↔ C_{max} morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) C_{max} aften: ↔ C_{min} morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) C_{min} aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme)</p> <p>Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, tålte kombinationen ikke godt (f.eks. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesi og forhøjede leverenzzymer). Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige vedr. tolerance over for efavirenz sammen med lav-dosis ritonavir (100 mg, én eller to gange dagligt).</p>	Samtidig administration af ritonavir i doser på 600 mg og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva frarådes. Når Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva anvendes sammen med lav-dosis ritonavir, bør muligheden for øget forekomst af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes pga. mulig farmakodynamisk interaktion
Ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Ritonavir/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer se afsnittet om ritonavir ovenfor.	Kun utilstrækkelige data er tilgængelige til en doseringsanbefaling for saquinavir/ritonavir, når dette doseres sammen med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Samtidig administration af saquinavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva frarådes. Anvendelse af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i kombination med saquinavir som den eneste proteasehæmmer frarådes.
Saquinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil	Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret samtidig med saquinavir forstærket med ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
CCR5-antagonister		
Maraviroc/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12t} : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Efavirenzkoncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning.	Se produktresuméet for det lægemiddel, der indeholder maraviroc.
Maraviroc/tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12t} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-koncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning.	
Maraviroc/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Integrase strand transfer-hæmmer		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeltdosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12t} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og raltegravir kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Raltegravir/tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12t} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (interaktionsmekanismen er ukendt) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12t} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Raltegravir/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
NRTIer og NNRTIer		
NRTIer/efavirenz	Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med efavirenz og NRTIer bortset fra lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproxil. Klinisk signifikante interaktioner blev ikke fundet og forventes ikke, da NRTIer metaboliseres via en anden vej end efavirenz, og det ville være usandsynligt, at de ville konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje.	Grundet ligheden mellem lamivudin og emtricitabin, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-komponent, bør Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ikke gives samtidigt med lamivudin (se pkt. 4.4).
NNRTIer/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Da anvendelse af to NNRTIere ikke viste sig at være gavnligt mht. virkning og sikkerhed anbefales samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og en anden NNRTIer ikke.
Didanosin/tenofovirdisoproxil	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin medførte en stigning på 40-60% i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og didanosin frarådes. Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger.
Didanosin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt.	Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale.
Didanosin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Hepatitis C antivirale lægemidler		
Elbasvir/ grazoprevir + efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4- eller P-gp-induktion – virkning på elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4- eller P-gp-induktion – virkning på grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologiske respons på elbasvir/grazoprevir. Dette skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir/grazoprevir på grund af CYP3A4- eller P-gp-induktion. Se produktresuméet for elbasvir/grazoprevir for yderligere oplysninger.
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	Forventet: Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz, et aktivt stof i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, kan væsentligt reducere plasmakoncentrationen af glecaprevir og pibrentasvir, hvilket fører til nedsat terapeutisk virkning. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva anbefales ikke. Se produktresuméet for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere oplysninger.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/ sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)</p>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4)

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/ velpatasvir (400 mg/ 100 mg q.d.) + Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	Samtidig administration af efavirenz/ emtricitabintenofoviridisoproxil og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir og voxilaprevir. Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg q.d.) + efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/24 5 mg q.d.)	Interaktion er kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir. <i>Forventet:</i> Voxilaprevir: ↓	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og sofosbuvir kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Antibiotika		
Clarithromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35)</p> <p>Clarithromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induktion)</p> <p>Udslæt udvikledes hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin</p>	Den kliniske signifikans af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentrationer er ukendt. Alternativer til clarithromycin (f.eks. azithromycin) kan overvejes. Andre makrolide antibiotika, såsom erythromycin, er ikke blevet undersøgt i kombination med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.
Clarithromycin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Clarithromycin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Antimykobakterielle lægemidler gemidle		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den daglige rifabutindosis bør øges med 50%, når det gives sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Overvej at fordoble rifabutin-dosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen i kombination med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt.5.2).
Rifabutin/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rifabutin/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rifampicin/ efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4- og CYP2B6-induktion)	Når Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tages sammen med rifampicin hos patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan yderligere 200 mg/dag (800 mg i alt) efavirenz give samme eksponering som en daglig efavirenzdosis på 600 mg, når det tages uden rifampicin. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Justering af rifampicindosis frarådes, når dette gives sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Rifampicin/ tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Antimykotika		
Itraconazol/ efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	<p>Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (fald i itraconazolkoncentrationer: CYP3A4-induktion)</p> <p>Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Da der ikke kan gives nogen doseringsanbefaling for itraconazol, når det anvendes sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, bør en alternativ antimykotisk behandling overvejes.
Itraconazol/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Itraconazol/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Posaconazol/ efavirenz (-/400 mg q.d.)	<p>Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G-induktion)</p>	Samtidig brug af posaconazol og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør undgås, medmindre fordelene for patienten overstiger risici.
Posaconazol/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Posaconazol/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Voriconazol/ efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)</p> <p>Samtidig administration af standarddoser af efavirenz og voriconazole er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>	Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er et fast-dosis kombinationsprodukt, kan efavirenzdosering ikke ændres; voriconazole og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må derfor ikke administreres samtidigt.
Voriconazol/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Voriconazol/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Midler mod malaria		
Artemether/ lumefantrin/ efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doser hver med 4 tabletter i 3 dage/600 mg q.d.)	<p>Artemether: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4-induktion)</p>	Da nedsatte koncentrationer af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan føre til en nedsat virkning mod malaria, bør der udvises forsigtighed, når Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og artemether/lumefantrin-tabletter administreres samtidigt.
Artemether/ lumefantrin/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Artemether/ lumefantrin/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/ efavirenz (250/100 mg enkeltdosis/ 600 mg q.d.)	<p>Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	Samtidig administration af atovaquon/proguanil og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør undgås.
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atovaquon og proguanilhydrochlorid/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
KRAMPESTILLEND E LÆGEMIDLER		
Carbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (fald i carbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- og CYP2B6-induktion)</p> <p>Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke blevet undersøgt.</p>	Der kan ikke gives doseringsanbefaling for anvendelsen af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med carbamazepin. Et alternativt krampestillende lægemiddel bør overvejes. Carbamazepin plasmakoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt.
Carbamazepin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Carbamazepin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Phenytoin, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Reduktion eller øgning af phenytoins plasmakoncentrationer, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer, er mulig med efavirenz.	Når Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva administreres sammen med et krampestillende lægemiddel, som er et substrat for CYP-isozymer, bør monitorering af de krampestillende koncentrationer foretages.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af efavirenz. Begrænsede data antyder, at der ikke er nogen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af valproinsyre.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og valproinsyre kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Patienterne skal monitoreres for kontrol af kramper
Valproinsyre/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Valproinsyre/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og det er usandsynligt, at de vil konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og vigabatrin eller gabapentin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Vigabatrin/tenofovirdisoproxil Gabapentin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Warfarins eller acenocoumarols plasma-koncentrationer og virkninger kan muligvis forhøjes eller reduceres af efavirenz.	Justering af warfarin- eller acenocoumaroldosis kan være påkrævet, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRIer)		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Når sertralin administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, bør øgning af sertralindosis styres af klinisk respons.
Sertralin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Sertralin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og paroxetin kan administreres uden dosisjustering.
Paroxetin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Paroxetin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Fluoxetin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. en stærk CYP2D6-hæmmende virkning, kan en lignende mangel på interaktion forventes for fluoxetin.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og fluoxetin kan administreres uden dosisjustering.
Fluoxetin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Fluoxetin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Noradrenalin- og dopamin-reuptake-hæmmer		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeltdosis (protraheret frigivelse)/ 600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Øgning af bupropiondosis bør styres af klinisk respons, men den maksimalt anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Justering af efavirenzdosis er ikke nødvendig.
Bupropion/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Bupropion/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER		
Calciumantagonister		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75)</p> <p>N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Øgningen af efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for klinisk signifikant.</p>	Når diltiazem administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, bør justering af diltiazemdosis styres af klinisk respons (se produktresumé for diltiazem)
Diltiazem/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Diltiazem/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin	Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Når efavirenz administreres samtidigt med en calciumantagonist, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er reduktion af calciumantagonistens plasmakoncentrationer mulig.	Dosisjustering af calciumantagonister, når disse administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, bør styres af klinisk respons (se produktresuméet for calciumantagonisten).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER		
HMG Co-A Reduktasehæmmere		
Atorvastatin/ efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51)</p> <p>Totalt antal aktive HMG Co-A-reduktasehæmmere: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)</p>	Kolesterolkoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt. Justering af atorvastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (se produktresuméet for atorvastatin).
Atorvastatin/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Atorvastatin/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Pravastatin/ efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)</p>	Kolesterolkoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt. Justering af pravastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva se produktresuméet for pravastatin).
Pravastatin/ emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Pravastatin/ tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79)</p> <p>Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58)</p> <p>Totalt antal aktive HMG Co-A-reduktasehæmmere: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 induktion)</p> <p>Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC eller C_{max} værdier.</p>	Kolesterolkoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt. Justering af simvastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva se produktresuméet for simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Simvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktion er ikke undersøgt. Rosuvastatin udskilles primært uomdannet via fæces, derfor forventes der ingen interaktion med efavirenz	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og rosuvastatin kan administreres samtidigt uden dosisjustering
Rosuvastatin/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Rosuvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
HORMONKONTRACEPTIVA		
Oral: Ethinylestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (induktion af metabolisme)</p> <p>Efavirenz: ingen klinisk signifikant interaction. Den kliniske signifikans af disse virkninger er ukendt.</p>	En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Ethinylestradiol/tenofovirdisoproxil (-/245 mg q.d.)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Norgestimat/ethinyloestradiol/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Injektion: Depomedroxy-progesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkeltdosis DMPA)	I et 3-måneders interaktionsstudie var der ingen signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre for MPA mellem de patienter, der fik efavirenz-holdig antiretroviral behandling og de patienter, der ikke fik antiretroviral behandling. Andre investigatore kom frem til lignende resultater, selvom plasmakoncentrationerne for MPA var mere variable i det andet studie. I begge studier forblev progesteronplasmakoncentrationerne hos de patienter, der fik efavirenz og DMPA, lave i overensstemmelse med undertrykkelsen af ovulationen.	Grundet den begrænsede tilgængelige information, skal en pålidelig kontraceptiv barrieremetode anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
DMPA/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
DMPA/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Reduceret eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induktion). Efter markedsføring har der lejlighedsvis været rapporteret kontraceptivsvigt med etonogestrel hos patienter eksponeret for efavirenz.	En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6).
Etonogestrel/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	

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

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentration Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Buprenorphin/naloxon/efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion.	På trods af reduktionen i eksponering for buprenorphin, udviste ingen af patienterne abstinenssymptomer. Justering af buprenorphindosis er muligvis ikke nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Buprenorphin/naloxon/emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Buprenorphin/naloxon/tenofovirdisoproxil	Interaktion er ikke undersøgt.	

¹ Den primære cirkulerende metabolit af sofosbuvir.

Studier udført med andre lægemidler

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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

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

Kontraktion til mænd og kvinder

Barrierekontraktion bør altid anvendes sammen med andre kontraktiva (f.eks. orale eller andre hormonkontraktiva, se pkt. 4.5) under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

Graviditet

Efavirenz

Der har været 7 retrospektive rapporter om fund svarende til neuralrørsdefekter, herunder meningomyelocel, alle hos mødre, der i første trimester havde været eksponeret for efavirenzholdige regimer (eksklusive efavirenzholdige fastdosis-kombinationstabletter). Der er rapporteret om yderligere to tilfælde (1 prospektivt og 1 retrospektivt), herunder hændelser svarende til neuralrørsdefekter, med fastdosis-kombinationstabletten indeholdende efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Der er ikke konstateret årsagssammenhæng mellem disse hændelser og brugen af efavirenz, og fællesnævneren er ukendt. Da neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger

af fosterudviklingen (hvor de neurale rør lukkes), vedrører denne potentielle risiko kvinder, der eksponeres for efavirenz i graviditetens første trimester.

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

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

Emtricitabin og tenofoviridisoproxil

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

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

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

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

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

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

Bivirkninger i tabelform

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

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

Almindelig:	- anoreksi
Ikke almindelig:	- mundtørhed
	- usammenhængende tale
	- øget appetit
	- nedsat libido
	- myalgi

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

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
Blod og lymfesystem:			
Almindelig		neutropeni	
Ikke almindelig		anæmi ¹	
Immunsystemet:			
Almindelig		allergisk reaktion	
Ikke almindelig	overfølsomhed		
Metabolisme og ernæring:			
Meget almindelig common			hypofosfatæmi ²
Almindelig	hypertriglyceridæmi ³	hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ikke almindelig	hyperkolesterolæmi ³		hypokaliæmi ²
Sjælden			laktatacidose
Psykiske forstyrrelser:			

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
Almindelig	depression (svær hos 1,6%) ³ , angst ³ , abnorme drømme ³ , insomni ³	abnorme drømme, insomni	
Ikke almindelig	suicidalforsøg ³ , suicidaltanker ³ , psykose ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallucinationer ³ , eufori ³ , affektlabilitet ³ , forvirret tilstand ³ , aggression ³ , katatoni ³		
Sjælden	fuldbyrdet selvmord ^{3,4} , vrangforestillinger ^{3,4} , neuroser ^{3,4}		
Nervesystemet:			
Meget almindelig		hovedpine	svimmelhed
Almindelig	cerebellære koordinations- og balanceforstyrrelser ³ , døsigthed (2,0%) ³ , hovedpine (5,7%) ³ , opmærksomhedsforstyrrelser (3,6%) ³ , svimmelhed (8,5%) ³	svimmelhed	hovedpine
Ikke almindelig	kramper ³ , amnesi ³ , abnorm tankevirksomhed ³ , ataksi ³ , unormal koordination ³ , agitation ³ , tremor		
Øjne:			
Ikke almindelig	sløret syn		
Øre og labyrint:			
Ikke almindelig	tinnitus, vertigo		
Vaskulære sygdomme:			
Ikke almindelig	ansigtsrødme		
Mave-tarm-kanalen:			
Meget almindelig		diarré, kvalme	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig	diarré, opkastning, abdominalsmerter, kvalme	forhøjet amylase herunder forhøjet pancreas- amylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	abdominalsmerter, oppustethed, flatulens
Ikke almindelig	pancreatitis		pancreatitis

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
Lever og galdeveje:			
Almindelig	forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT), forhøjet alaninamino-transferase (ALAT), forhøjet gammaglutamyl-transferase (GGT)	forhøjet serum-ASAT og/eller forhøjet serum-ALAT, hyperbilirubinæmi	forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig	akut hepatitis		
Sjælden	leversvigt ^{3,4}		steatosis hepatis, hepatitis
Hud og subkutane væv:			
Meget almindelig	udslæt (moderat-svær, 11,6%, alle grader, 18%) ³		udslæt
Almindelig	pruritus	vesikuløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering) ¹	
Ikke almindelig	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme ³ , svært udslæt (< 1%)	angioødem ⁴	
Sjælden	fotodermatitis		angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv:			
Meget almindelig		forhøjet kreatinkinase	
Ikke almindelig			rabdomyolyse ² , muskelsvækkelse ²
Sjælden			osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{2,4} , myopati ²
Nyrer og urinveje:			
Ikke almindelig			forhøjet kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati herunder Fanconis syndrom
Sjælden			nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) ⁴ , nefrogen diabetes insipidus
Det reproduktive system og mammae:			
Ikke almindelig	gynækomasti		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:			
Meget almindelig			asteni

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
Almindelig	udmattelse	smerter, asteni	

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

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

³ Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for flere detaljer.

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt

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

Psykiske symptomer

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

Symptomer fra nervesystemet

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

Leversvigt med efavirenz

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

Nedsat nyrefunktion

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

Laktacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom svært nedsat leverfunktion (CPT, klasse C) (se pkt. 4.3), eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at

inducere laktacidose, har en større risiko for at få svær laktacidose under behandling med tenofovir disoproxil, herunder med letal udgang.

Metaboliske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Pædiatrisk population

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

Andre særlige populationer

Ældre

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter som samtidigt er inficerede med hiv+HBV eller hiv+HCV

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

Forværring af hepatitis efter seponering af behandling

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

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

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

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

Kardiologisk elektrofysiologi

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

Resistens

Resistens over for efavirenz kan selekteres *in vitro* og resulterede i enkle eller multiple aminosyresubstitutioner i hiv-1 RT, herunder L100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var den hyppigst observerede RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede *rebound* viræmi under de kliniske studier med efavirenz. Substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138,

188, 190 eller 225 var allerede observeret men i lavere frekvens og ofte i kombination med K103N. Krydsresistensprofilerne for efavirenz, nevirapin og delavirdin *in vitro* har vist, at K103N-substitutionen medfører et tab af følsomhed over for alle tre NNRTI'er.

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

Der er observeret resistens over for emtricitabin og tenofovir *in vitro* og hos nogle hiv-1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V- eller M184I-substitution i RT med emtricitabin eller K65R-substitution i RT med tenofovir. Emtricitabinresistente vira med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden selekteres ved hjælp af abacavir eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed over for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproxil bør undgås hos patienter med hiv-1 med stammer, som har K65R-mutationer. Både K65R- og M184V/I-mutationer forbliver fuldt ud følsomme over for efavirenz. Desuden er en K70E-substitution i hiv-1-RT blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir på lavt niveau.

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

In vivo-resistens (antiretroviral-naive patienter)

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

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

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

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

	Efavirenz + emtricitabin + tenofoviridisoproxil (N = 244)	Efavirenz + lamivudin/zidovudin (N = 243)
TAMs ²	0	2 (7%)

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

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

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

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

opretholdt hos patienter, som blev randomiseret til at skifte til kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se tabel 4).

Tabel 4: 48-ugers virkningdata fra studie AI266073, hvor kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil blev administreret til virologisk supprimerede patienter i antiretroviral kombinationsbehandling

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

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

M: Mangler

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

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

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

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

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

Der er p.t. ingen tilgængelige data fra kliniske studier med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil til behandlingsnaive patienter eller til patienter, der tidligere

har været i massiv behandling. Der er ingen klinisk erfaring med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil til patienter, som har oplevet virologisk svigt i et *first-line* antiretroviralt regime eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Patienter som samtidigt er inficerede med hiv og HBV

Begrænset klinisk erfaring hos patienter, der samtidigt er inficerede med hiv og HBV, tyder på, at behandling med emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsbehandling til kontrol af hiv-infektion også resulterer i reduktion af HBV-dna (henholdsvis 3 log₁₀ reduktion eller 4-5 log₁₀ reduktion) (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Parameter	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabin (n = 45)			Tenofoviridisoproxil (n = 45)		
	Test	Reference	GMR (%) (90%CI)	Test	Reference	GMR (%) (90%CI)	Test	Reference	GMR (%) (90%CI)
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
AUC_{0-last} (ng·t/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{inf} (ng·t/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
T_{1/2} (t)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: Enkelt fastdosis-kombinationstablet taget under faste.

Reference: Enkelt dosis 600 mg efavirenztablet, 200 mg emtricitabinkapsel og 300 mg tenofoviridisoproxiltablet taget under faste.

Værdierne for Test og Reference er gennemsnitlige (% variationskoefficient)

GMR: Ratio af middelværdi fundet ved Geometriske mindste kvadraters metode,

CI=konfidensinterval

Absorption

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

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

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

Virkning af mad

Kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil er ikke blevet vurderet sammen med mad.

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

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

Fordeling

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

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

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

Biotransformation

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

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

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme og kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige

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

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

Elimination

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

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

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

Farmakokinetik i særlige populationer

Alder

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

Køn

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

Etnisk oprindelse

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

Pædiatrisk population

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

Nedsat nyrefunktion

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

De farmakokinetiske parametre blev fastslået efter administration af enkelt-doser af de individuelle lægemidler emtricitabin 200 mg eller tenofovir-disoproxil 245 mg til ikke-hiv-inficerede patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til *baseline* kreatinin-clearance (normal nyrefunktion ved kreatinin-clearance > 80 ml/min; let nedsat funktion ved kreatinin-clearance = 50-79 ml/min; moderat nedsat funktion ved kreatinin-clearance = 30-49 ml/min og svært nedsat funktion ved kreatinin-clearance = 10-29 ml/min). Gennemsnitlig (%CV) emtricitabin-eksponering øgedes fra 12 µg·t/ml (25%) hos patienter med normal nyrefunktion til henholdsvis 20 µg·t/ml (6%), 25 µg·t/ml (23%) og 34 µg·t/ml (6%) hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

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

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

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

Kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil frarådes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 50 ml/min). Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er det nødvendigt at justere doseringsintervallet for emtricitabin og tenofovir-disoproxil, som ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken hos kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil har ikke været undersøgt hos hiv-inficerede patienter med nedsat leverfunktion. Kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil bør administreres med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

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

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Efavirenz

Non-kliniske sikkerhedsfarmakologi studier med efavirenz viser ingen speciel risiko for mennesker. I toksicitetsstudier efter gentagne doser blev der set biliær hyperplasi i cynomolgusaber, der fik

efavirenz i ≥ 1 år i doser, som gav middel AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i ≥ 1 år ved doser, der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis.

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

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

Emtricitabin

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

Tenofovirdisoproxil

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

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

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

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

Kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica
Talcum

Overtræk

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.
Opbevaring efter første anbrud er 30 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret skruelåg af polypropylen og varmeinduceret forsegling (med aluminiumsfolie).
Beholderen indeholder 30 filmovertrukne tabletter og et silicagel-tørremiddel (i en beholder).

Fås i følgende pakningsstørrelser: Yderkarton, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og en yderkarton, der indeholder 90 (3 beholdere af 30 filmovertrukne tabletter) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Beholderen åbnes ved at trykke det børnesikrede låg ned og dreje det mod uret.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1210/001
EU/1/17/1210/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17 juli 2017
Dato for seneste fornyelse: 17 maj 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

S.C. Zentiva S.A.
Bvd. Theodor Pallady, nr. 50
Sector 3
032266 Bucharest
Rumænien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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

ETIKET TIL BEHOLDER OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og tenofovirdisoproxilphosphat svarende til 245 mg tenofovirdisoproxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

30 tabletter

90 (3 beholdere af 30 tabletter) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Anvendes inden for 30 dage efter åbning. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Dato for åbning: ydre karton

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1210/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/17/1210/002 90 (3x30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [kun på ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC [kun på ydre emballage]
SN [kun på ydre emballage]
NN [kun på ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

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

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

Tag ikke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva:

- **hvis du er allergisk** over for efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- **hvis du har en alvorlig leversygdom.**
- **hvis du har en hjertelidelse, såsom et unormalt elektrisk signal kaldet forlænget QT-interval, som giver høj risiko for alvorlige problemer med hjerterytmen (Torsade de Pointes).**
- hvis et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) pludseligt er afdøet ved døden på grund af et hjerteproblem eller blev født med hjerteproblemer.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har et højt eller lavt indhold af elektrolytter, såsom kalium eller magnesium, i blodet.

- **Hvis du i øjeblikket tager** et eller flere af følgende lægemidler (se også “Brug af anden medicin sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva”):
 - **Astemizol eller terfenadin** (mod høfeber eller andre allergier)
 - **Bepridil** (mod hjertesygdom)
 - **Cisaprid** (mod halsbrand)
 - **Elbasvir/grazoprevir** (medicin til behandling af hepatitis C)
 - **Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin)** (mod migræne og klyngehovedpine)
 - **Midazolam eller triazolam** (sove medicin)
 - **Pimozid, imipramin, amitriptylin eller clomipramin** (mod visse sindstilstande)
 - **Perikon (*Hypericum perforatum*)** (naturlægemiddel mod depression og angst)
 - **Voriconazol** (mod svampeinfektioner)
 - **Flecainid, metoprolol** (mod uregelmæssigt hjerteslag)
 - **Visse antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
 - **Triazol-svampemidler**
 - **Visse midler mod malaria**
 - **Methadon** (medicin til behandling af stofmisbrug)

Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du straks fortælle det til din læge. At tage disse lægemidler sammen med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan give alvorlige eller livstruende bivirkninger eller medføre at lægemidlerne ikke virker korrekt.

Advarsler og forsigtighedsregler

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

- Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion. Du kan stadig få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion, selvom du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Du skal fortsat gå til kontrol hos lægen, mens du tager Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Fortæl det til din læge:**
 - **Hvis du tager anden medicin**, som indeholder efavirenz, emtricitabin, tenofovir disoproxil, tenofovirafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil. Du bør ikke tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med nogle af disse lægemidler.
 - **Hvis du har eller har haft en nyresygdom**, eller hvis prøver har vist, at der er problemer med dine nyrer. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke anvendes, hvis du har moderat til alvorlig nyresygdom.

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

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

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

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

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

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

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

Tenofovirdisoproxil kan også medføre tab af knoglemasse.

Samlet set er virkningerne af tenofovirdisoproxil på langvarig knoglesundhed og fremtidig brudrisiko hos voksne og pædiatriske patienter usikre.

Fortæl det til din læge, hvis du ved, at du lider af osteoporose. Patienter med osteoporose har en højere risiko for brud.

Børn og unge

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

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

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

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan påvirke virkningen af anden medicin, herunder naturlægemidler med Ginkgo biloba-ekstrakt (tempeltræ-ekstrakt). Dette kan betyde, at

mængden af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller anden medicin i blodet kan blive påvirket, og det kan medføre, at din medicin ikke virker korrekt eller forværre eventuelle bivirkninger. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt for lægen at justere din dosis eller kontrollere indholdet i blodet. **Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende:**

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

ophører med at tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, vil din læge nøje kontrollere niveauet af det immunsupprimerende lægemiddel i dit blod og vil måske justere dosis.

- **Warfarin eller acenocoumarol** (medicin, der anvendes til at hindre dannelse af blodpropper): Din læge kan finde det nødvendigt at ændre din dosis af warfarin eller acenocoumarol.
- **Ginkgo biloba-ekstrakt** (tempeltræ-ekstrakt, et naturlægemiddel).
- Metamizol, et lægemiddel til behandling af smerter og feber.
- **Praziquantel**, et lægemiddel til behandling af visse parasitære infektioner.

Graviditet og amning

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

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

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

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

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

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

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

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

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. det er i det

væsentlige ”natriumfri”.

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

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

Den anbefalede dosis er:

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

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

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

Åbning af det børnesikrede låg

Beholderen åbnes ved at trykke det børnesikrede låg ned og dreje det mod uret.

Hvis du har taget for meget Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Bivirkninger

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

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

Mulige alvorlige bivirkninger: Tal straks med lægen

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

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

Andre mulige alvorlige bivirkninger

De følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

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

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

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

De følgende bivirkninger er **sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

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

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

Hyppigste bivirkninger

De følgende bivirkninger er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

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

Prøver kan også vise:

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

Andre mulige bivirkninger

De følgende bivirkninger er **almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

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

Prøver kan også vise:

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

De følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nedbrydning af muskelvæv, muskelsmerter eller -svaghed
- Blodmangel (lavt antal røde blodlegemer)
- Snurrende eller gyngende fornemmelse (svimmelhed), piben, ringen eller anden vedblivende støj i ørerne

- Sløret syn
- Kuldegysninger
- Brystforstørrelse hos mænd
- Nedsat sexlyst
- Ansigtsrødme
- Mundtørhed
- Øget appetit

Prøver kan også vise:

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

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

De følgende bivirkninger er **sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af hver 1.000 personer):

- Kløende udslæt på huden fremkaldt af en reaktion over for sollys

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Anvendes indenfor 30 dage efter åbning. Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder:

- Aktive stoffer: efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Hver Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-filmovertrukket tablet indeholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og tenofovirdisoproxilphosphat svarende til 245 mg tenofovirdisoproxil.
- Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, talcum.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletovertrækket er polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum, rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmovertrukne tabletter er lyserøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fås i beholdere med 30 tabletter (med en silicagelpose, der skal blive i beholderen for at beskytte tabletterne). Silicagel-tørstoffet er i en lille separat beholder og må ikke sluges.

Fås i følgende pakningsstørrelser: Yderkarton, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og en yderkarton, der indeholder 3 beholdere af 30 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkiet

Fremstiller

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rumænien

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40213047597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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