

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi, 200 mg af emtrícítabíni tenófóvír tvísóproxíl fosfati sem jafngildir 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleik, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 20,0 x 10,7 mm að stærð.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er föst skammtasamsetning efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls. Lyfið er ætlað til meðferðar á HIV-1 veirusýkingu hjá fullorðnum 18 ára og eldri með veirufræðilega bælingu HIV-1 RNA á stiginu < 50 eintök/ml á yfirstandandi samsettri meðferð þeirra gegn retróveirum, í meira en 3 mánuði. Sjúklingar mega ekki hafa upplifað veirufræðilegan brest í neinni annarri meðferð gegn retróveirum og mega ekki hafa í sér veirustofna sem hafa stökkbreyst og orðið ónæmir fyrir neinu af þeim þremur lyfjum sem eru í Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva áður en fyrsta meðferðin gegn retróveirum hefst (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ávinningur vegna samsetningarinnar efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls byggist aðallega á niðurstöðum klínískrar rannsóknar sem stóð yfir í 48 vikur, þar sem sjúklingar með stöðuga veirufræðilega bælingu í samsettri meðferð gegn retróveirum, skiptu yfir í efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl meðferð (sjá kafla 5.1). Enn eru engar upplýsingar um notkun efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl fyrirbyggjandi úr klínískum rannsóknum á sjúklingum sem ekki eru meðferðarreyndir eða hafa áður fengið mjög umfangsmiklar meðferðir.

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem styðja samsetningu efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl og annarra lyfja gegn retróveirum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð HIV sýkingar á að hefja meðferðina.

#### Skammtar

##### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ein tafla til inntöku einu sinni á dag.

Ef sjúklingur tekur ekki skammt af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva en innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og nánast er komið að næsta skammti skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, skal taka aðra töflu. Ef sjúklingurinn kastar upp meira en 1 klst. eftir töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva þarf hann ekki að taka annan skammt.

Mælt er með að Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sé tekið á fastandi maga þar sem matur getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og leitt til hækkaðrar tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 4.8). Mælt er með því að gefa lyfið fyrir svefn að kvöldi til að draga úr líkum á óæskilegum aukaverkunum á taugakerfið (sjá kafla 4.8).

Gert er ráð fyrir að útsetning fyrir tenófóvíri (AUC) séu um 30% minni eftir samsetningu efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl hefur verið gefið á fastandi maga samanborið við virka innihaldsefnið tenófóvír tvísóproxíl þegar það er tekið eitt sér með mat (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um klíniska þýðingu minni útsetningar liggja ekki fyrir. Hjá veirufræðilega bældum sjúklingum er gert ráð fyrir að klínískt mikilvægi þessarar minnkunar sé takmarkað (sjá kafla 5.1).

Ef ástæða er til að hætta meðferð með einhverju innihaldsefni Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða ef skammtabreytingar er þörf, er hægt að fá sérstök lyf með hverju um sig, efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli. Vísað er til Samantektar á eiginleikum lyfs fyrir þessi sérlyf.

Sé meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stöðvuð á að hafa í huga langan helmingunartíma efavírenz (sjá kafla 5.2) og langan innanfrumu helmingunartíma tenófóvírs og emtrícítabíns. Þar sem þessar viðmiðanir eru breytilegar eftir sjúklingum og þol getur komið fram, á að taka mið af leiðbeiningum um HIV meðferð og taka tillit til ástæðunnar fyrir stöðvun meðferðar.

#### *Skammtaáðlögun*

Ef Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið samtímis rífampicíni hjá sjúklingum sem veiga 50 kg eða meira má íhuga að gefa 200 mg/dag (samtals 800 mg) af efavírenzi til viðbótar (sjá kafla 4.5).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Fara á varlega í að gefa öldruðum sjúklingum Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá kafla 4.4).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi þarf að aðlaga bil milli skammta emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl sem ekki næst með samsettu töflunni (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Lyfjahlvörf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Sjúklingar með vægan lifrarsjúkdóm (A flokkur skv. Child-Pugh-Turcotte (CPT) kvarða) geta fengið meðferð með venjulegum, ráðlögðum skammti af efavírenz, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Fylgjast á vel með aukaverkunum hjá sjúklingum, sérstaklega einkennum frá taugakerfi í tengslum við efavírenz (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ef hætta þarf meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru á að fylgjast vel með vísbendingum um versnun lifrabólgu hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

## Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun efavírenz, emtricitabíns og tenófóvír tvísóproxíls samsetningar hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2).

## Lyfjagjöf

Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva töflur skal gleypa í heilu lagi með vatni einu sinni á dag.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (CPT, flokkur C) (sjá kafla 5.2).

Samtímis lyfjagjöf með terfenadíni, astemízóli, císapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (t.d. ergotamíni, díhýdróergótamíni, ergónóvíni og metýlbergónóvíni). Samkeppni um cýtókróm P450 (CYP) 3A4 við efavírenz getur leitt til hömlunar á umbrotum og valdið því að alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir geta komið fram (t.d. hjartsláttarregla, langvarandi slæving eða öndunarbæling) (sjá kafla 4.5).

Samtímis gjöf elbasvírs/grazoprevírs vegna væntanlegrar marktækrar minnkunar á plasmabéttni elbasvírs og grazoprevírs. Þessi áhrif eru vegna virkjunar á CYP3A4 eða P-gp fyrir tilstilli efavírenz og geta leitt til taps á meðferðaráhrifum elbasvírs/grazoprevírs (sjá kafla 4.5).

Samtímis lyfjagjöf með voríkónazóli. Efavírenz dregur marktækt úr þéttni voríkónazóls í plasma, en voríkónazól eykur jafnframt marktækt þéttni efavírenz í plasma. Þar sem Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er lyf með fastri skammtasamsetningu er ekki hægt að breyta skammti efavírenz (sjá kafla 4.5).

Samtímis lyfjagjöf með náttúruyfjum sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna/hýperísín (*Hypericum perforatum*) vegna hættu á lækkaðri plasmabéttni og minni klínískum áhrifum efavírenz (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf til sjúklinga með:

- sögu um skyndileg dauðsföll í fjölskyldunni, eða meðfædd lenging á QTc-bili hafi komið fram á hjartalínuriti eða ef til staðar er annað klínískt ástand sem vitað er að lengir QTc-bilið.
- sögu um hjartsláttartruflanir með einkennum, klínískt mikilvægan hægslátt eða hjartabilun samhliða minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils.
- verulegar truflanir á blóðsaltajafnvægi, t.d. blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun.

Samtímis lyfjagjöf með lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið (versnun hjartsláttartruflana). Meðal þessara lyfja eru:

- lyf við hjartsláttartruflunum í flokkum IA og III,
- taugasefandi lyf, þunglyndislyf,
- ákveðnar tegundir sýklalyfja, þ.m.t. sum lyf í eftirfarandi flokkum: makrólíð, flúorókinólón, ímíðazól og tríazól sveppalyf.
- tiltekin ofnæmislyf sem ekki eru róandi (terfenadín, astemízól),
- císapríð,
- flekaíníð,
- tiltekin malaríulyf,
- metadón (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Samtímis lyfjagið með öðrum lyfjum

Þar sem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er föst samsetning á ekki að gefa það samtímis öðrum lyfjum sem innihalda sömu virku innihaldsefni, emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal ekki gefa samtímis lyfjum sem innihalda efavírenz nema þörf sé á skammtaaðlögun, t.d. með rifampicíni (sjá kafla 4.2). Þar sem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva svipar til emtrícítabíns á ekki að gefa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samtímis öðrum cýtidínhlíðstæðum á borð við lamívúdín (sjá kafla 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á ekki að gefa samhliða adefóvír tvípívoxíl eða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Samtímis gjöf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Samtímis gjöf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs er ekki ráðlögð vegna þess að gert er ráð fyrir að plasmáþéttni velpatasvírs og voxílaprevírs minnki eftir samhliða gjöf með efavírenzi og að það leiði til minni meðferðaráhrifa sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs (sjá kafla 4.5).

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um öryggi og verkun efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls þegar það er gefið með öðrum lyfjum gegn retróveirum.

Samtímis notkun ginkgo biloba er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

##### Skipt úr meðferð gegn retróveirum sem byggist á próteasahemlum

Upplýsingar sem nú liggja fyrir benda til þess að hjá sjúklingum á meðferð gegn retróveirum sem byggist á próteasahemlum geti skipti yfir í efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl leitt til minnkaðrar svörunar við meðferðinni (sjá kafla 5.1). Fylgjast á vel með hvort veirumagn í blóði aukist hjá þessum sjúklingum og þar sem mismunur er á öryggi efavírenz og próteasahemlum skal fylgjast með hvort aukaverkanir komi fram.

##### Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl eða aðra meðferð gegn retróveirum geta haldið áfram að þróa með sér tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV sýkingar og eiga því að halda áfram að vera undir nánu, klínisku eftirliti lækna með reynslu af meðferð sjúklinga með sjúkdóma sem tengjast HIV.

##### HIV smit

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

##### Fæðuáhrif

Gjöf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls með mat getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi (sjá kafla 5.2) og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sé tekið á fastandi maga og þá helst fyrir svefn að kvöldi.

## Lifarsjúkdómar

Ekki hefur verið gengið úr skugga um lyfjahlvörf, öryggi og verkun efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum með marktæka, undirliggjandi lifarsjúkdóma (sjá kafla 5.2). Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ætlað sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) og ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla skerta lifrarstarfsemi. Þar sem efavírenz umbrotar að mestu leyti fyrir tilstilli CYP-ferilsins skal gæta varúðar þegar Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið sjúklingum með væga skerta lifrarstarfsemi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana af efavírenzi, sérstaklega hvað varðar einkenni frá taugakerfi. Rannsóknir á lifrarstarfsemi skal gera með reglulegu millibili (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*). Fylgjast skal með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifarsjúkdómsins eða þráláta hækkun á transamínösum í sermi sem er meira en 5 sinnum hærra en efri mörk þess sem eðlilegt getur talist, skal vega ávinning áframhaldandi meðferðar með efavírenz, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl gagnvart hugsanlegri hættu á marktækum eituráhrifum á lifur. Hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða stöðva meðferð (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með lifrarendímum er einnig ráðlagt hjá sjúklingum á öðrum lyfjum sem geta valdið eituráhrifum á lifur.

### *Aukaverkanir á lifur*

Tilkynnt var um lifrabilun eftir markaðssetningu lyfsins sem kom einnig fram hjá sjúklingum sem ekki voru fyrir með lifarsjúkdóm eða aðra greinanlega áhættuþætti (sjá kafla 4.8). Íhuga skal eftirlit með lifrarendímum hjá öllum sjúklingum óháð því hvort þeir séu með skerta lifrarstarfsemi eða aðra áhættuþætti.

### *Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B eða C veiru*

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá CART eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur.

Læknum er bent á núgildandi leiðbeiningar um HIV meðferð varðandi ákjósanlegustu meðferð HIV sýkingar hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af lifrabólgu B veiru.

Sé samtímis um að ræða lyfjameðferð við lifrabólgu B eða C er jafnframt vísað til viðkomandi Samantektar á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf.

Öryggi og virkni efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls hafa ekki verið rannsökuð við meðferð á langvinnri sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru. Emtrícítabín og tenófóvír hafa bæði hvort um sig og saman reynst verka gegn lifrabólgu B veiru í rannsóknnum á lyfhrifum (sjá kafla 5.1). Takmörkuð klínísk reynsla bendir til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl verki gegn lifrabólgu B veiru þegar þau eru notuð í samsettri meðferð gegn retróveirum til að hafa hemil á HIV sýkingu. Þegar efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl meðferð er hætt hjá sjúklingum sem samtímis eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem samtímis eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknnum, í að minnsta kosti fjóra mánuði eftir að meðferð með efavírenz, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli hefur verið stöðvuð. Ef við á má fyrirskipa að meðferð gegn lifrabólgu B sé hafin á ný. Hjá sjúklingum með langt genginn lifarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að meðferð sé stöðvuð þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til vantemprunar á lifur.

### Lenging á QTc-bili

Lenging á QTc-bili hefur komið fram við notkun á efavírenz (sjá kafla 4.5 og 5.1). Sjúklingar sem eru í áhættuhópi hvað varðar *torsade de pointes* og sjúklingar sem fá lyf sem geta aukið hættuna á *torsade de pointes*, eiga að íhuga önnur lyf en Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

### Geðræn einkenni

Geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum á efavírenz meðferð. Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu, geðrænu aukaverkanir. Einkum var alvarlegt þunglyndi algengara hjá einstaklingum sem áður höfðu átt við þunglyndi að stríða. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur einnig verið tilkynnt um tilvik alvarlegs þunglyndis, sjálfsvíga, ofskynjana, geðrofshegðunar og geðstjarfa. Benda ætti sjúklingum á að ef þeir finna fyrir einkennum á borð við alvarlegt þunglyndi, geðrof eða sjálfsvígshugleiðingar, ættu þeir að hafa strax samband við lækinn til að komast að hvort þessi einkenni gætu verið tengd notkun efavírenz og sé svo að ákvarða hvort hættan við áframhaldandi meðferð sé meiri en ávinningur af henni (sjá kafla 4.8).

### Einkenni frá taugakerfi

Aukaverkanir sem oft var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi á dag í klínískum rannsóknum voru meðal annars sundl, svefnleysi, svefnþungi, skert einbeiting og óeðlilegir draumar (ekki tæmandi upptalning). Einnig varð vart við sundl í klínískum rannsóknum á emtrícítabíni og tenófóvír tvisóproxíl. Tilkynnt hefur verið um höfuðverk í klínískum rannsóknum á emtrícítabíni (sjá kafla 4.8). Einkenni frá taugakerfi í tengslum við efavírenz koma venjulega í ljós á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og þau hjaðna venjulega eftir fyrstu tvær til fjórar vikurnar. Láta á sjúklinga vita að ef þessi algengu einkenni koma fram er líklegt að þau lagist við áframhaldandi meðferð og að þau bendi ekki til að nein sjaldgæfari geðræn einkenni komi fram síðar.

### Krampar

Vart hefur orðið við krampa hjá sjúklingum sem fá efavírenz, og þá venjulega hjá sjúklingum með sögu um krampa. Hjá sjúklingum sem samtímis fá flogaveikilyf sem umbrotna aðallega í lifur eins og fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbítal, getur þurft að fylgjast reglubundið með plasmabéttni. Í rannsókn á milliverkun lyfja minnkaði plasmabéttni karbamazepíns þegar karbamazepín var gefið samtímis efavírenz (sjá kafla 4.5). Varúðar skal gætt hjá sjúklingum með sögu um krampa.

### Skerðing á nýrnastarfsemi

Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi þarf að aðlaga skammta emtrícítabíns og tenófóvír tvisóproxíls, en það er ekki hægt með samsettu töflunni (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fordast á að nota Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ef lyf með eituráhrif á nýru er gefið samtímis eða hefur nýlega verið notað. Sé ekki hægt að komast hjá samtímis notkun efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvisóproxíls og lyfja með eituráhrif á nýru (t.d. amínóglýkósíða, amfótercíns B, foskarnets, gancíklóvírs, pentamídins, vankómýcíns, cídófóvírs, interleukíns-2), verður að fylgjast vikulega með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar eftir að meðferð var hafin með stórum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða fleiri en einu bólgueyðandi gigtarlyfi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvisóproxíl og sem voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið samhliða bólgueyðandi gigtarlyfi, skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatsskort og aðlægan píplukvilla (þ.m.t. Fanconi heilkenni) við klíníska notkun tenófóvír tvisóproxíls (sjá kafla 4.8).

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er hafin og einnig að haft sé eftirlit með

nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfati í sermi) eftir tvær til fjórar vikur meðferðar, eftir þrjá mánuði meðferðar og á þriggja til sex mánaða fresti eftir það hjá sjúklingum án áhættuþátta hvað varðar nýru. Tíðara eftirlit þarf með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með sögu um starfstruflun í nýrum eða sjúklingum sem eiga slíka starfstruflun á hættu.

Ef fosfat í sermi er < 1,5 mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun hefur lækkað í < 50 ml/mín. hjá sjúklingi sem fær Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, verður að meta nýrnastarfsemi aftur innan viku, að meðtöldum mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíums í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Þar sem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er samsett lyf og ekki er hægt að breyta skammtabili hvers virks innihaldsefnis um sig, verður að rjúfa meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hjá sjúklingum með staðfesta kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. eða lækkun á þéttni fosfats í sermi í < 1,0 mg/dl (0,32 mmól/l). Einnig má íhuga að stöðva meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir. Sé ástæða til að stöðva meðferð með einhverju innihaldsefni Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða ef aðlaga þarf skammta, er hægt að fá lyf með hverju um sig, efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl.

### Áhrif á bein

Í 144 vikna klínískri samanburðarrannsókn (GS-99-903) þar sem tenófóvír tvísóproxíl var borið saman við stavúðin í samsetningu með lamívúðini og efavírenzi hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð gegn retróveirum varð vart við lítils háttar lækkun á steinefnaþéttni beina í mjöðm og hrygg hjá báðum meðferðarhópnum. Lækkun á steinefnaþéttni beina og breytingar á líffræðilegum merkigenum beina frá grunnlínu var marktækt meiri hjá meðferðarhópnum á tenófóvír tvísóproxíl eftir 144 vikur. Lækkun á steinefnaþéttni beina í mjöðm var marktækt meiri hjá þessum hópi fyrstu 96 vikurnar. Þó var ekki aukin hætta á brotum eða vísbendingar um afbrigðileika í beinum sem skiptu klínísku máli á 144 vikum í þessari rannsókn.

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíl sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Á heildina litið, í ljósi afbrigðileika í beinum í tengslum við tenófóvír tvísóproxíl og takmarkana langtímagagna um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á beinbrotum, skal íhuga aðrar meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu sem eru í mikilli hættu á beinbrotum.

Afbrigðileiki í beinum eins og beinmeyra, sem getur komið fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur og getur í sjaldgæfum tilvikum stuðlað að broti, getur tengst aðlægum píplukvilla í nýrum af völdum tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Einnig getur verið að tenófóvír tvísóproxíl valdi minnkaðri beinþéttni (bone mineral density, BMD).

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum eða slíkt greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar.

### Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um væg eða miðlungsmikil útbrot vegna einstakra innihaldsefna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Útbrot í tengslum við efavírenz innihaldsefnið hjaðna venjulega með áframhaldandi meðferð. Viðeigandi andhistamín og/eða barksterar geta aukið þol og flýtt fyrir hjöðnun útbrot. Tilkynnt hefur verið um alvarleg útbrot með blöðrumyndun, votri flögnun eða sáramyndun í tengslum við þau hjá færri en 1% sjúklinga á efavírenz meðferð (sjá kafla 4.8). Tíðni regnbogaróðasóttar (erythema multiforme) eða Stevens-Johnson heilkennis var um 0,1%. Stöðva verður meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ef sjúklingar fá alvarleg útbrot ásamt blöðrumyndun, flögnun, útbrotum á slímhúðum eða hita. Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum í flokki NNRTI, er takmörkuð. Ekki er mælt með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fyrir sjúklinga



sem hafa fengið lífshættuleg húðviðbrögð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni) meðan á töku NNRTI standur.

### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfitoröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

### Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daukkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slíkrar svörunar orðið vart á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART hefst. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*) lungnabólga. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, alvarleg ónæmisbæling, aukinn líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa verið útsettir fyrir CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknisástoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stirðleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Sjúklingar með HIV-1 sem hýsa stökkbreytingar

Forðast skal notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 stofn sem hýsir K65R, M184V/I eða K103N stökkbreytingar (sjá kafla 4.1 og 5.1).

### Aldraðir

Samsetningin efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri lifrar- eða nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

### Hjálprefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl geta allar þær milliverkanir við þessi lyf hvert fyrir sig sem greindar hafa verið átt við um Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Rannsóknir á milliverkunum við þessi lyf hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þar sem Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er föst samsetning á ekki að gefa lyfið samtímis öðrum lyfjum sem innihalda innihaldsefnið emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl. Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal ekki gefa samtímis lyfjum sem innihalda efavírenz nema þörf sé á skammtaaðlögun, t.d. með rifampicíni (sjá kafla 4.2). Vegna skyldleika við emtrícítabín á ekki að gefa Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samtímis öðrum cýtíðinhlíðstæðum á borð við lamívúdín. Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á ekki að gefa samhliða adefóvír tvípívoxíl eða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Efavírenz örvar CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Plasmabéttni efnasambanda sem eru hvarfefni þessara ensíma getur lækkað þegar þau eru gefin samtímis efavírenzi. Efavírenz getur örvað CYP2C19 og CYP2C9, hins vegar hefur einnig orðið vart við hömlun *in vitro* og bein áhrif samtímis lyfjagjafar með hvarfefnum þessara ensíma eru ekki ljós (sjá kafla 5.2).

Útsetning fyrir efavírenzi getur aukist þegar það er gefið með lyfjum (til dæmis ritónavíri) eða fæðu (t.d. greipaldinsafa) sem hamlar virkni CYP3A4 eða CYP2B6. Efnasambönd eða náttúrulyf (til dæmis ginkgo biloba og jóhannesarjurt) sem örva þessi ensím geta valdið minnkuðum plasmastyrk efavírenz. Samtímis notkun jóhannesarjurtar er frábending (sjá kafla 4.3). Samtímis notkun ginkgo biloba er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Samtímis gjöf efavírenz og metamízóls, sem er örvi á umbrotsensím, þ.m.t. CYP2B6 og CYP3A4, getur valdið lækun á plasmabéttni efavírenz og hugsanlega dregið úr klínískri verkun. Því skal gæta varúðar þegar metamízól og efavírenz eru gefin samtímis, fylgjast skal með klínískri svörun og/eða lyfjapéttni eftir því sem við á.

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og klínískra milliverkunarrannsókna á lyfjahlöndum er lítil hættu á milliverkunum fyrir tilstilli CYP milli emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl og annarra lyfja.

### Milliverkun við próf fyrir kannabisefnum

Efavírenz binst ekki kannabisviðtökum. Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður úr greiningarprófum við kembileit hjá heilbrigðum og HIV sýktum einstaklingum sem fengu efavírenz. Mælt er með að í slíkum tilvikum fari fram staðfestingarpróf með sérhæfðari aðferð svo sem með gas-/massagreiningu.

### Frábendingar samtímis notkunar

Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva má ekki gefa samtímis terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazolami, tríazolami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlrgonóvíni) þar sem hömlun á umbrotum þeirra getur leitt til alvarlegra, lífshættulegra áhrifa (sjá kafla 4.3).

### *Elbasvír/grazoprevír*

Samtímis gjöf Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og elbasvírs/grazoprevírs er frábending vegna þess að hún getur leitt til taps á veirusvörun við elbasvíri/grazoprevíri (sjá kafla 4.3 og töflu 1).

### *Vórikónazól*

Samtímis gjöf staðalskammta af efavírenzi og vórikónazóli er frábending. Þar sem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er lyf með fastri samsetningu er ekki hægt að breyta efavírenzskammtinum; og má því ekki gefa vórikónazól og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samtímis (sjá kafla 4.3 og töflu 1).

### *Jóhannesarjurt/jónsmessurunni/hýperísín (Hypericum perforatum)*

Ekki má gefa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og jóhannesarjurt eða náttúrulyf með jóhannesarjurt samtímis. Plasmaþéttni efavírenz getur minnkað við samtímis notkun jóhannesarjurtar. Þetta er vegna örvunaráhrifa jóhannesarjurtar á umbrotsensím og/eða flutningsprótein. Ef sjúklingurinn tekur jóhannesarjurt skal hann hætta því, athuga skal veiruþéttina hjá honum og ef hægt er, efavírenz þéttina. Efavírenz þéttni getur aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Örvandi áhrif jóhannesarjurtar geta varað í að minnsta kosti tvær vikur eftir stöðvun meðferðar (sjá kafla 4.3).

### *Lyf sem lengja QT-bil*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva má ekki nota samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið og gætu leitt til torsade de pointes, s.s.: lyf við hjartsláttartruflunum úr flokki IA og III, sefandi lyf og þunglyndislyf, tiltekin sýklalyf, þ.m.t. lyf úr eftirfarandi flokkum: makrólíð, flúorkínólón, imídadól og tríazól sveppalyf, tiltekin ofnæmislyf sem ekki eru róandi (terfenadín, astemízól), císapríð, flekaíníð, tiltekin malaríulyf og metadón (sjá kafla 4.3).

### Samtímis notkun ekki ráðlögð

#### *Atazanavír/rítonavír*

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að mæla með skömmtun atazanavírs/rítonavírs samtímis efavírenz, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli. Því er samtímis gjöf atazanavírs/rítonavírs og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ekki ráðlögð (sjá töflu 1).

#### *Dídanósín*

Samtímis gjöf Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá töflu 1).

#### *Sófosbúvír/velpatasvír og sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír*

Samtímis gjöf Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

#### *Lyf sem skiljast út um nýru*

Þar sem emtrícítabín og tenófóvír skiljast aðallega út um nýru getur samtímis gjöf Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða keppa um virka pípluseytingu (t.d. cídófóvírs) hækkað sermispéttni emtrícítabíns, tenófóvírs og/eða lyfjanna sem gefin eru samtímis.

Forðast á að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva þegar verið er að nota samtímis lyf með eituráhrif á nýru eða það hefur nýlega verið notað. Þetta á meðal annars við um amínóglýkósíða, amfótercín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamídín, vankómýcín, cídófóvír eða interleukín-2 (sjá kafla 4.4).

## Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða stakra innihaldsefna þess og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). 90% öryggisbil er gefið upp í sviga ef slíkt er fyrir hendi.

**Tafla 1: Milliverkanir milli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða stakra innihaldsefna þess og annarra lyfja**

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samfimis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
<b>SÝKLALYF</b>		
<b>Veirulyf gegn HIV-veirum</b>		
<b>Próteasahemlar</b>		
Atazanavír/rítónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (300 mg einu sinni á dag/ 100 mg einu sinni á dag/ 245 mg einu sinni á dag)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) $C_{max}$ : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) $C_{min}$ : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Samhliða gjöf atazanavírs/rítónavírs og tenófóvírs olli aukinni útsetningu fyrir tenófóvíri. Meiri tenófóvírþéttni gæti aukið tenófóvírtengdar aukaverkanir, þ.m.t. nýrnakvilla.	Samhliða gjöf atazanavírs/rítónavírs og Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlögð.
Atazanavír/rítónavír/ efavirenz (400 mg einu sinni á dag/ 100 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)  Atazanavír/rítónavír/ efavirenz (400 mg einu sinni á dag/ 200 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (eftir hádegi eða á kvöldin): AUC: ↔* (↓ 9% til ↑ 10%) $C_{max}$ : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) $C_{min}$ : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)  Atazanavír (eftir hádegi eða á kvöldin): AUC: ↔** (↓ 10% til ↑ 26%) $C_{max}$ : ↔** (↓ 5% til ↑ 26%) $C_{min}$ : ↑ 12%** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 örvun). * Þegar miðað er við atazanavír 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag að kvöldi án efavirenz. Þessi lækkun á $C_{min}$ atazanavírs gæti haft neikvæð áhrif á virkni atazanavírs. ** byggt á sögulegum samanburði. Ekki er mælt með samhliða gjöf efavirenz og atazanavírs/rítónavírs.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Atazanavír/rítónavír/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Darúnavír/rítónavír/ efavirenz (300 mg tvisvar sinnum á dag*/ 100 mg tvisvar sinnum á dag/ 600 mg einu sinni á dag)  *minna en ráðlagðir skammtar: Búist er við svipuðum niðurstöðum varðandi ráðlagða skammta.	Darúnavír: AUC: ↓ 13% $C_{min}$ : ↓ 31% $C_{max}$ : ↓ 15% (CYP3A4 örvun) Efavirenz: AUC: ↑ 21% $C_{min}$ : ↑ 17% $C_{max}$ : ↑ 15% (CYP3A4 hömlun)	Notkun Efavirenz/emtricitabine/tenófóvír tvísóproxíls ásamt darúnavíri/rítónavíri 800/100 mg einu sinni á dag getur valdið minna $C_{min}$ darúnavírs en ákjósanlegt er. Ef um er að ræða notkun Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva ásamt darúnavíri/rítónavíri, skal nota meðferð með
Darúnavír/rítónavír/tenófóvír tvísóproxíl (300 mg tvisvar sinnum á dag*/ 100 mg tvisvar sinnum á dag/ 245 mg einu sinni á dag)  *minna en ráðlagður skammtur	Darúnavír: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 22% $C_{min}$ : ↑ 37%	darúnavíri/rítónavíri 600/100 mg tvisvar á dag. Gæta skal varúðar við notkun darúnavírs/rítónavírs ásamt Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva. Sjá rítónavír dálk hér á eftir. Eftirlit með nýrnastarfsemi gæti verið ráðlögð, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi kerfisbundna sjúkdóma eða nýrnasjúkdóma eða sjúklingum sem taka lyf með eituráhrif á nýru.
Darúnavír/rítónavír/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Ekki er búist við milliverkunum byggt á mismunandi brotthvarfsleiðum.	
Fosamprenavír/rítónavír/ Efavirenz (700 mg tvisvar sinnum á dag/ 100 mg tvisvar sinnum á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og fosamprenavír/rítónavír má gefa samhliða án skammtaaðlögunar. Sjá rítónavír dálk hér á eftir.
Fosamprenavír/rítónavír/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Fosamprenavír/rítónavír/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovír disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Indínavír/efavírenz (800 mg á 8 klst. fresti/200 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Indínavír: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) $C_{min}$ : ↓ 40% Svipuð minnkun varð á indínavírútssetningu þegar 1.000 mg af indínavír var gefið á 8 klst. fresti með 600 mg af efavírenz einu sinni á dag. (CYP3A4 örvun) Fyrir samhliða gjöf á efavírenzi og lág-skammta rítonavíri samtímis meðferð með próteasahemli, sjá kafla um rítonavír hér á eftir.	Ónægar upplýsingar eru fyrir hendi til að áætla skammta fyrir indínavír gefið samtímis samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl. Á meðan klínískt mikilvægi minni indínavírþéttni hefur ekki verið fundið þarf að taka umfang sýnilegra lyfjahvarfa milliverkana með í reikninginn þegar meðferð sem inniheldur bæði efavírenz, innihaldsefni Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovír disoproxil Zentiva og indínavír er valin.  Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovír disoproxil Zentiva
Indínavír/emtricitabín (800 mg á 8 klst. fresti/200 mg einu sinni á dag)	Indínavír: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls
Indínavír/tenofovír tvísóproxíl (800 mg á 8 klst. fresti/300 mg einu sinni á dag)	Indínavír: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ Tenofovír: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Lópínavír/rítónavír/tenófóvír tvísóproxíl (400 mg tvisvar sinnum á dag/ 100 mg tvisvar sinnum á dag/ 245 mg einu sinni á dag)	Lópínavír/rítónavír: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66) Meiri tenófóvírþéttni gæti leitt til aukinna tenófóvírtengdra aukaverkana, þ.m.t. nýrnakvilla.	Ónægar upplýsingar eru fyrir hendi til að áætla skammta fyrir lópínavír/rítónavír gefið sam tímis samsetningunni efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl. Samhliða gjöf lópínavírs/rítónavírs og Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlögð.
Lópínavír/rítónavír mjúk hylki eða mixtúra/efavírenz  Lópínavír/rítónavír töflur/efavírenz (400/100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)  (500/125 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Umtalsverð lækkun álópínavírúttsetningu gerir skammtaaðlögun á lópínavíri/rítónavíri nauðsynlega. Þegar notað samhliða efavírenzi og tveimur NRTI lyfjum, 522/133 mg gaf lópínavír/rítónavír (mjúk hylki) tvisvar á dag svipaða lópínavír plasmáþéttni saman borið við lópínavír/rítónavír (mjúk hylki) gjöf 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz (fyrrri niðurstöður).  Lópínavírþéttni: ↓ 30-40%  Lópínavírþéttni: svipuð og lópínavír/rítónavír 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz. Skammtaaðlögun á lópínavíri/rítónavíri er nauðsynleg við gjöf samhliða efavírenzi. Fyrir samhliða gjöf efavírenz og lág- skammta rítónóvír í samhliða meðferð með próteasahemli, sjá kaflann um rítónavír hér á eftir.	
Lópínavír/rítónavír/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Rítónavír/efavírenz (500 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	<p>Rítónavír: Morgun AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) Kvöld AUC: ↔ Morgun <math>C_{max}</math>: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) Kvöld <math>C_{max}</math>: ↔ Morgun <math>C_{min}</math>: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) Kvöld <math>C_{min}</math>: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)</p> <p>Efavírenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) <math>C_{max}</math>: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) <math>C_{min}</math>: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) (hömlun á CYP-miðluðum oxandi efnaskiptum)</p> <p>Þegar efavírenz var gefið með rítónavíri 500 mg eða 600 mg tvisvar á dag, þóldist samsetningin ekki vel. (til dæmis komu eftirtalin atriði fyrir: sundl, ógleði, náladofi og aukin lifrarensím).</p> <p>Nægileg gögn um þolanleika efavírenz með lág-skammta rítónavíri (100 mg, einu sinni eða tvisvar á dag) eru ekki til.</p>	Samhliða gjöf 600 mg skammta af rítónavíri og Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlögð. Þegar Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er notað með lágskammta rítónavíri er rétt að íhuga hugsanlega aukningu á efavírenz tengdum aukaverkunum vegna hugsanlegra milliverkana vegna lyfjahirfa.
Rítónavír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rítónavír/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	



Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Saquínavír/rítónavír/efavirenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Fyrir samhliða gjöf á efavirensi og lág-skammta rítónavíri í meðferð með próteasahemli, sjá kaflann um rítónavír hér á undan.	Ónægar upplýsingar eru til svo hægt sé að ráðleggja samskömmun á saquínavíri/rítónavíri þegar það er gefið með samsetningunni efavirenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl. Samhliða gjöf saquínavírs/rítónavírs og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlögð. Notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva í samhliða meðferð með saquínavíri sem eina próteasahemlinum, er ekki ráðlögð.
Saquínavír/rítónavír/tenófovír tvísóproxíl	Ekki komu fram klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar tenófovír tvísóproxíl var gefið samtímis rítónavírefldu saquínavíri.	Ónægar upplýsingar eru til svo hægt sé að ráðleggja samskömmun á saquínavíri/rítónavíri þegar það er gefið með samsetningunni efavirenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl. Samhliða gjöf saquínavírs/rítónavírs og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlögð. Notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva í samhliða meðferð með saquínavíri sem eina próteasahemlinum, er ekki ráðlögð.
Saquínavír/rítónavír/ emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Ónægar upplýsingar eru til svo hægt sé að ráðleggja samskömmun á saquínavíri/rítónavíri þegar það er gefið með samsetningunni efavirenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl. Samhliða gjöf saquínavírs/rítónavírs og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ekki ráðlögð. Notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva í samhliða meðferð með saquínavíri sem eina próteasahemlinum, er ekki ráðlögð.
<b>CCR5 blokki</b>		
Maravírok/efavirenz (100 mg tvísvar sinnum á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Maravírok: AUC <sub>12klst.</sub> : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) $C_{max}$ : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Styrkur efavirens ekki metinn, ekki búist við neinum áhrifum.	Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem inniheldur maravírok.
Maravírok/tenófovír tvísóproxíl (300 mg tvísvar sinnum á dag/300 mg einu sinni á dag)	Maravírok: AUC <sub>12klst.</sub> : ↔ $C_{max}$ : ↔ Styrkur tenófovírs ekki metinn, ekki búist við neinum áhrifum.	Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem inniheldur maravírok.
Maravírok/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem inniheldur maravírok.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
<b>Hemlar á flutning við samþættingu strengja</b>		
Raltegravír/efavirenz (400 mg einn skammtur/-)	Raltegravír: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 örvun)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og raltegravír má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Raltegravír/tenófóvír tvísóproxíl (400 mg tvisvar sinnum á dag/-)	Raltegravír: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (Virkniháttur milliverkana óþekktur) Tenófóvír: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegravír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>NRTI og NNRTI lyf</b>		
NRTIs/efavirenz	Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á milliverkunum efavirenz og annarra NRTI lyfja en lamívúdíns, zídóvídíns og tenófóvír tvísóproxíl. Klínískt marktækar milliverkanir hafa ekki komið fram og eru ekki líklegar þar sem NRTI lyf umbrotta með öðru ferli en efavirenz og er því ólíklegt að um samkeppni sé að ræða um umbrotsensím og brothvarfsleiðir.	Vegna líkra eiginleika lamívúdíns og emtricitabíns, sem er innihaldsefni Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, á ekki að gefa Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva samþímis lamívúdíni (sjá kafla 4.4).
NNRTIs/efavirenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Þar eð notkun tveggja NNRTI lyfja reyndist ekki bæta öryggi og virkni, er samhliða gjöf Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og annars NNRTI lyfs ekki ráðlögð.
Dídanósín/tenófóvír tvísóproxíl	Þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni.	Samhliða gjöf Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og dídanósíns er ekki ráðlögð. Aukin altæk útsetning fyrir dídanósíni getur aukið hættuna á aukaverkunum sem tengjast
Dídanósín/efavirenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Dídanósín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns (400 mg skammtar á dag) hefur verið sett í samhengi við verulega lækkaða CD4 frumutalningu, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur fosfórýlerað (þ.e. virkt) dídanósín. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarbrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
<b>Veirulyf gegn lifrabólguveiru C</b>		
Elbasvír/grazoprevír + efavirenz	<p>Elbasvír: AUC: ↓ 54% <math>C_{max}</math>: ↓ 45% (CYP3A4 eða P-gp virkjun – áhrif á elbasvír)</p> <p>Grazoprevír: AUC: ↓ 83% <math>C_{max}</math>: ↓ 87% (CYP3A4 eða P-gp virkjun – áhrif á grazoprevír)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p>	Samhliða gjöf Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og elbasvírs/grazoprevírs er frábending vegna þess að hún getur leitt til taps á veirusvörun við elbasvíri/grazoprevíri. Þetta tap er vegna marktækrar minnkunar á plasmapéttni elbasvírs/grazoprevírs fyrir tilstilli CYP3A4 eða P-gp virkjunar. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir elbasvír/grazoprevír.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovír disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Glecaprevír/pibrentasvír/efavírenz	<p><i>Áætlað:</i> Glecaprevír: ↓ Pibrentasvír: ↓</p>	<p>Samhliða gjöf glecaprevírs/pibrentasvírs með efavírenz, innihaldsefni Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovír disoproxil Zentiva, getur dregið marktækt úr þéttni glecaprevírs og pibrentasvírs í plasma, sem veldur skorti á meðferðaráhrifum. Samhliða gjöf glecaprevírs/pibrentasvírs með Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovír disoproxil Zentiva er ekki ráðlögð. Sjá nánar í lyfjaupplýsingum um glecaprevír/pibrentasvír.</p>
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Ledipasvír: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) <math>C_{max}</math>: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) <math>C_{min}</math>: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24) Sófosbúvír: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ Efavírenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) <math>C_{max}</math>: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) <math>C_{min}</math>: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	<p>Engar breytingar á skömmtum eru ráðlagðar. Þessi aukna útsetning fyrir tenófóvíri gæti aukið tíðni eða alvarleika aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl, þar á meðal raskana á nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavirenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Velpatasvír: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	<p>Gert er ráð fyrir að sam tímis gjöf efavirenz/emtricitabín/ tenófóvír tvísóproxíl og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs minnki plasmapéttni velpatasvírs og voxilaprevírs. Ekki er mælt með samhliða gjöf Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs(sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír (400 mg/100 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavirenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Milliverkanir aðeins rannsakaðar með sófosbúvíri/velpatasvíri.</p> <p><i>Gert ráð fyrir:</i> Voxilaprevír: ↓</p>	
<p>Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavirenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og sófosbúvír má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.</p>

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
<b>Sýklalyf</b>		
Klaritrómýcín/efavirenz (500 mg tvisvar sinnum á dag/400 mg einu sinni á dag)	Klaritrómýcín: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Klaritrómýcín 14- hýdroxýumbrotsefni: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 íleiðsla) Útbrot myndaðist hjá 46% ósýktra sjálfboðaliða er fengu efavirenz og klaritrómýcín.	Klínískt mikilvægi þessara breytinga á klaritrómýcínmagni í plasma er óþekkt. Íhuga má önnur lyf en klaritrómýcín (s.s. azitrómýcín). Önnur makrólíð sýklalyf, svo sem erytrómýcín, hafa ekki verið rannsökuð í samhlíða gjöf með samsetningunni efavirenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl.
Klaritrómýcín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Klaritrómýcín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>Lyf við mycobakteríum</b>		
Rífabútín/efavirenz (300 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rífabútín: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 íleiðsla)	Auka skal daglegan rífabútín skammt um 50% þegar gefið samhlíða Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva. Íhuga skal að tvöfalda rífabútín skammtinn í meðferðum þar sem rífabútín er gefið tvisvar til þrisvar í viku með
Rífabútín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.
Rífabútín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirufræðileg viðbrögð áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2).

<b>Lyf eftir virkniflokki</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)</b>	<b>Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenofóvír tvísóproxíl 245 mg)</b>
Rífampicín/efavirenz (600 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6 virkjun)	Þegar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið ásamt rífampicíni hjá sjúklingum sem veiga 50 kg eða meira, getur skammturinn 200 mg/dag (800 mg samtals) af efavirensi til viðbótar leitt til svipaðrar útsetningar og 600 mg dagsskammtur af efavirensi án rífampicíns. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu.
Rífampicín/tenofóvír tvísóproxíl (600 mg einu sinni á dag/ 245 mg einu sinni á dag)	Rífampicín: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofóvír: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirufræðileg viðbrögð áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2). Engin skammtaaðlögun rífampicíns er ráðlögð þegar gefið samhliða Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.
Rífampicín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>Sveppalyf</b>		
Ítrakónazól/efavirenz (200 mg tvísvar sinnum á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Ítrakónazól: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (minnkuð ítrakónazól þéttni: CYP3A4 virkjun) Hýdroxýítrakónazól: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Þar sem ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi ítrakónazól notað samhliða Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva skal að íhuga að nota aðra sveppalyfja meðferð.
Ítrakónazól/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Ítrakónazól/tenofóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Posakónazól/efavirenz (-/400 mg einu sinni á dag)	Posakónazól: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G örvun)	Forðast ber samtímis notkun posakónazóls og Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva nema ávinningur sjúklings af áframhaldandi meðferð sé meiri en hættan.
Posakónazól/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Posakónazól/tenofóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

<b>Lyf eftir virkniflokki</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)</b>	<b>Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)</b>
Voríkónazól/efavírenz (200 mg tvísvar sinnum á dag/400 mg einu sinni á dag)	Voríkónazól: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavírenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (samkeppnishömlun á oxíderandi efnaskiptum) Samhliða gjöf ráðlagðra skammta af efavírenzi og voríkónazóli er frábending (sjá kafla 4.3).	Þar sem Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva er föst skammtasamsetning og ekki hægt að breyta efavírenz skammtinum, má ekki gefa voríkónazól og Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva í samhliða meðferð.
Voríkónazól/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Voríkónazól/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>Malaríulyf</b>		
Artemeter/lumefantrín/ efavírenz (20/120 mg tafla, 6 skammtar með 4 töflum hver í 3 daga/600 mg einu sinni á dag)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Tvíhýdróartemisinín (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantrín: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavírenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 örvun)	Þar sem minnkuð þéttni artemeters, tvíhýdróartemisiníns eða lumefantríns getur leitt til þess að verkun gegn malaríu minnki skal gæta varúðar þegar Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og artemeter/lumefantrín töflur eru gefnar samhliða.
Artemeter/lumefantrín/emtrici tabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Artemeter/lumefantrín/tenófó vír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atovaquone og proguanil hýdróklóríð/efavírenz (250/100 mg einn skammtur/ 600 mg einu sinni á dag)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Forðast skal samtímis notkun atovaquone/proguanil og Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.
Atovaquone og proguanil hýdróklóríð/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atovaquone og proguanil hýdróklóríð/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	



Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
<b>KRAMPASTILLANDI LYF</b>		
Karbamazepín/efavirenz (400 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (minnkuð karbamazepín þéttni: CYP3A4 virkjun; minnkuð efavirenz þéttni: CYP3A4 og CYP2B6 virkjun) Samhliða gjöf stórra skammta af annaðhvort efavirensi eða karbamazepíni hefur ekki verið rannsökuð.	Engar skammtaráðleggingar er hægt að gefa um gjöf Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva ásamt karbamazepíni. Íhuga á annað krampastillandi lyf. Fylgjast á reglulega með plasmagildum karbamazepíns.
Karbamazepín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Karbamazepín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Fenýtóín, fenóbarbítal, og önnur krampastillandi efni sem eru hvarfefni CYP ísóensíms	Milliverkanir ekki rannsakaðar m.t.t. efavirenz, emtricitabíns, eða tenófóvír tvísóproxíl. Það er hugsanleg minnkun eða aukning í plasmaþéttni fenýtóíns, fenóbarbítals og annarra krampastillandi efna sem eru hvarfefni CYP ísóensíms með efavirensi.	Þegar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið samtímis krampastillandi lyfi sem er hvarfefni CYP ísóensíms, skal fylgjast reglubundið með gildum krampastillandi lyfsins.
Valpróínsýra/efavirenz (250 mg tvísvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf efavirenz. Takmörkuð gögn gefa til kynna að klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf valpróínsýru séu ekki fyrir hendi.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og valpróínsýru má gefa samhliða án skammtaaðlögunar. Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar meðhöndlun krampa.
Valpróínsýra/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Valpróínsýra/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

<b>Lyf eftir virkniflokki</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)</b>	<b>Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)</b>
Vígabatrín/efavirenz Gabapentín/efavirenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Klínískt mikilvægar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem vígabatrín og gabapentín eru eingöngu útskilin óbreytt í þvagi og er ólíklegt að þau keppi um sömu umbrotaensím og brotthvarfsleiðir og efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og vígabatrín eða gabapentín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Vígabatrín/emtricitabín Gabapentín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Vígabatrín/tenófóvír tvísóproxíl Gabapentín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>BLÓÐÞYNNINGARLYF</b>		
Warfarín/efavirenz Asenókúmaról/efavirenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Plasmaþéttni og áhrif warfaríns eða asenókúmaróls kunna að aukast eða minnka fyrir tilstilli efavirenz.	Þörf getur verið á skammtaaðlögun warfaríns eða asenókúmaróls þegar gefið með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
<b>ÞUNGLYNDISLYF</b>		
<b>Sértækir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)</b>		
Sertralín/efavirenz (50 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 virkjun)	Þegar gefið samtímis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, á að auka sertralín skammtana samkvæmt klínískri svörun.
Sertralín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Sertralín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Paroxetín/efavirenz (20 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Paroxetín: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og paroxetín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Paroxetín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Paroxetín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

<b>Lyf eftir virkniflokki</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)</b>	<b>Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)</b>
Flúoxetín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Þar sem flúoxetín fer í gegnum svipað umbrot og paroxetín, þ.e. með miklum CYP2D6 hömlunaráhrifum, má búast við að milliverkun verði heldur ekki hvað varðar flúoxetín.	Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og flúoxetín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Flúoxetín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Flúoxetín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>Noradrenalín og dópamín endurupptökuhemlar</b>		
Búprópíón/efavírenz [150 mg einn skammtur (langvarandi losun)/600 mg einu sinni á dag]	Búprópíón: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hýdroxýbúprópíón: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 virkjun)	Auka á búprópíón skammtana samkvæmt klínískri svörun, en ekki skal gefa meira en sem nemur hámarks ráðlögðum skammti af búprópíóni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Búprópíón/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Búprópíón/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>LYF FYRIR HJARTA OG ÆÐAKERFI</b>		
<b>Kalsíumgangalokar</b>		
Diltíazem/efavírenz (240 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Diltíazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetýl diltíazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-mónódesmethýl diltíazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavírenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4 íleiðsla) Aukning í efavírenz lyfjahvörfum er ekki talin klínískt marktæk.	Skammtaaðlögun diltíazems þegar gefið með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva á að fara eftir klínískri svörun (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir diltíazem).
Diltíazem/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

<b>Lyf eftir virkniflokki</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)</b>	<b>Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenofóvír tvísóproxíl 245 mg)</b>
Diltíazem/tenofóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Verapamíl, felódípín, nífedípín og níkadípín	Milliverkanir ekki rannsakaðar m.t.t. efavirenz, emtricitabíns, og tenofóvír tvísóproxíl. Þegar efavirenz er gefið samtímis kalsíumgangaloka sem er hvarfefni CYP3A4 ensíms, hugsanlegt er að plasmapéttni kalsíumgangalokans lækki.	Skammtaaðlögun kalsíumgangaloka þegar gefið er samhliða Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva á að fara eftir klínískri svörun (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir kalsíumgangalokann).
<b>LÍPIÐLÆKKANDI LYF</b>		
<b>HMG-CoA redúktasahemlar</b>		
Atorvastatín/Efavirenz (10 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Heildar virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð atorvastatíns þegar gefið með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín).
Atorvastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atorvastatín/tenofóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Pravastatín/efavirenz (40 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Pravastatín: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð pravastatíns þegar gefið með
Pravastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín).
Pravastatín/tenofóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Simvastatín/efavírenz (40 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Simvastatín: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatín sýra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Heildar virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 virkjun) Samhliða gjöf efavírenz og atorvastatíns, pravastatíns, eða simvastatíns hafði ekki áhrif á AUC eða C <sub>max</sub> gildi efavírenz.	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð simvastatíns þegar gefið með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir simvastatín).
Simvastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Simvastatín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rósúvastatín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Rósúvastatín skilst að mestu óbreytt út með hægðum og því er ekki búist við milliverkunum við efavírenz.	Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva og rósúvastatín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Rósúvastatín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rósúvastatín/tenófovír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>HORMÓNA-GETNAÐARVARNIR</b>		
Til inntöku: etinýlestradíól+ norgestimat/efavírenz (0,035 mg+0,25 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestrómín (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levónorgestrel (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (örvun efnaskipta) Efavírenz: engar klínískt mikilvægar milliverkanir. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er óþekkt.	Nota verður aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf með Efavírenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavírenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Etinýlestradíól/tenófóvír tvísóproxíl (-/300 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestímat/etinýlestradíól/e mtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Stungulyf: depomedroxýprógesterón acetat (DMPA)/efavírenz (150 mg IM einn skammtur DMPA)	Í 3 mánaða rannsókn á milliverkunum kom ekki fram neinn sérstakur munur á MPA lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu meðferð gegn retróveirum með efavírenz og sjúklingum sem ekki fengu meðferð gegn retróveirum. Aðrir rannsóknaraðilar fengu svipaðar niðurstöður en meiri munur var á MPA plasmaþéttni í seinni rannsókninni. Í báðum rannsóknunum héldust prógesteróngildi í plasma hjá sjúklingum sem fengu efavírenz og DMPA lág í samræmi við bælingu eggloss.	Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir verður að nota aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
DMPA/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
DMPA/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Vefjalyf: etonógestrel/efavírenz	Búast má við minnkaðri útsetningu fyrir etonógestrel (CYP3A4 virkjun). Nokkrar tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu um að getnaðarvarnir hafi brugðist með etonógestrel hjá sjúklingum sem fá efavírenz.	Nota verður aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
Etonógestrel/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Etonógestrel/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Ónæmisbælandi lyf sem eru umbrotin af CYP3A4 (þ.m.t. cíklósporín, takrólímus, sírólímus)/efavirenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Búast má við ↓ útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjunum (CYP3A4 virkjun). Ekki er talið að þessi ónæmisbælandi lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir efavirensi.	Það getur þurft að aðlaga skammta af ónæmisbælandi lyfjunum. Mælt er með nákvæmu eftirliti með þéttni ónæmisbælandi lyfja í minnst tvær vikur (þar til stöðugri þéttni er náð) þegar meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er hafin eða henni hætt.
Takrólímus/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (0,1 mg/kg einu sinni á dag/200 mg/300 mg einu sinni á dag)	Takrólímus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Tenófóvír tvísóproxíl: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	
<b>ÓPIÖT</b>		
Metadón/efavirenz (35-100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 virkjun) Í rannsókn á HIV sýktum sprautufíklum kom fram að samtímis notkun efavirenz og metadóns leiddi til lækkunar á plasmabéttni metadóns og fráhrarfseinkenni ópíata komu í ljós. Metadónskammturinn var aukinn að meðaltali um 22% til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.	Forðast skal samtímis gjöf Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og Metadón/efavirenz vegna hættu á lengingu QTc-bils (sjá kafla 4.3).
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl (40-110 mg einu sinni á dag/300 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadón/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , með 90% öryggisbili (sé það þekkt) (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Búprenorfín/naloxon/ efavirenz	Búprenorfín: AUC: ↓ 50% Norbúprenorfín: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir.	Þrátt fyrir minni útsetningu fyrir búprenorfíni sýndu engir sjúklingar fram á fráhvarfseinkenni. Ekki er víst að þörf sé á skammtaaðlögun búprenorfíns þegar gefið með Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.
Búprenorfín/naloxón/emtricit abín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Búprenorfín/naloxón/tenófoví r tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

<sup>1</sup> Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóðrásinni.

#### Rannsóknir sem gerðar voru á öðrum lyfjum

Ekki komu fram klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar efavirenz var gefið ásamt azitrómýcíní, cetírízíní, fosamprenavíri/rítonavíri, lorazepamí, zídóvúdíní, sýrubindandi lyfjum með ál/magnesium hýdroxíði, famótídíní eða flúkónazólí. Hugsanlegar milliverkanir efavirenz og annarra azól sveppalyfja, svo sem ketókónazólís, hafa ekki verið rannsakaðar.

Ekki komu fram neinar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar emtrícítabín var gefið ásamt stavúdíní, zídóvúdíní eða famcíclovíri. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir komu fram þegar tenófovír tvísóproxíl var gefið samtímis emtrícítabíni eða ribavíríní.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaraldri (sjá hér á eftir og kafla 5.3)

Konur sem fá Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eiga að forðast að verða þungaðar. Konur á barneignaraldri eiga að fara í þungunarpróf áður en meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hefst.

##### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ávallt skal nota getnaðarvörn án hormóna (barrier contraception, (verju)) ásamt annarri getnaðarvörn (t.d. getnaðarvarnartöflum eða öðrum hormónagetnaðarvörnum, sjá kafla 4.5) meðan á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva meðferð stendur.

Vegna þess hve helmingunartími efavirenz er langur er ráðlagt að nota fullnægjandi getnaðarvarnir í 12 vikur eftir að meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lýkur.

##### Meðganga

###### *Efavirenz*

Borist hafa sjö afturvirkar tilkynningar um greiningar sem samræmast taugagangagöllum, þ.m.t. mengis og mænuhauð (meningomyelocèle), í öllum tilvikum hjá mæðrum sem voru útsettar fyrir efavirenzí (að undanskildum töflum sem innihalda fasta skammtasamsetningu af efavirenz) á fyrsta þriðjungu meðgöngu. Greint hefur verið frá tveimur viðbótartilvikum (1 framvirkt og 1 afturvirkt) þ.m.t. tilvikum sem samræmast taugagangagöllum í tengslum við töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavirenzí, emtrícítabíni og tenófovír dísóproxíl. Orsakasamband milli þessara tilvika og notkunar efavirenz hefur ekki verið staðfest og samnefni er ekki þekktur. Þar sem



taugagangagallar eiga sér stað á fyrstu 4 vikum fósturþroska (en þá lokast taugagöngin), myndi hugsanleg áhætta varða konur sem eru útsettar fyrir efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Frá og með júlí 2013 hafa borist framvirkar tilkynningar í gagnagrunn fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) um niðurstöður 904 þungana, hjá konum sem fengu meðferð með efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sem leiddu til fæðingar 766 lifandi barna. Greint var frá einu barni með taugagangagalla (neural tube defect) og tíðni og mynstur annarra fæðingargalla var svipað og hefur sést hjá börnum sem voru útsett fyrir meðferð sem innihélt ekki efavírenz, sem og hjá þeim sem voru í HIV neikvæða samanburðarhópnum. Tíðni taugagangagalla hjá fólki almennt er á bilinu 0,5-1 tilfelli á hverjar 1.000 fæðingar lifandi barna. Vart varð við vansköpun hjá fósturum apa sem meðhöndlaðir voru með efavírenzi (sjá kafla 5.3).

#### *Emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl*

Miklar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né eiturveikunum á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir á emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á meðgöngu nema meðferð með efavírenzi/emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

#### Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír skiljast út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvírs á börn sem eru á brjósti. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Almennt er ekki mælt með brjóstgjöf HIV-smitaðra mæðra, til að koma í veg fyrir að barnið smitist.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á menn. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa efavírenz, emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíl á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þó hefur verið tilkynnt um sundl meðan á meðferð stendur með efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl. Efavírenz getur einnig valdið skertri einbeitingu og/eða svefnhöfuga. Sjúklingar eiga að fá fyrirmæli um að forðast hugsanlega hættulega iðju svo sem akstur og stjórnun véla, verði þeir varir við fyrrgreind einkenni.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Samsetning efavírenz, emtricitabíns og tenófóvír tvísóproxíl var rannsökuð hjá 460 sjúklingum, ýmist sem samsett tafla með föstum skammti sem (rannsókn AI266073) eða sem stök innihaldsefni lyfsins (rannsókn GS-01-934). Aukaverkanir samræmdust yfirleitt því sem fram kom í fyrri rannsóknum á stökum innihaldsefnum. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og sem talið var að gætu tengst eða tengdust líklega efavírenz/emtricitabíni/tenófóvír tvísóproxíli hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 vikur í rannsókn AI266073, voru geðræn vandamál (16%), aukaverkanir á taugakerfi (13%) og aukaverkanir á meltingarfæri (7%).

Alvarleg húðviðbrögð svo sem Steven-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt; aukaverkanir í tengslum við taugageðsjúkdóma (þ.m.t. alvarlegt þunglyndi, dauðsföll vegna sjálfsvígs, hegðun sem minnr á geðrof, krampar); alvarlegar aukaverkanir á lifur, greint hefur verið frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu (stundum banvæn).

Í mjög sjaldgæfum atvikum hefur einnig verið tilkynnt um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og í sjaldgæfum tilvikum aðlægan píplukvilla í nýrum (þ.m.t. Fanconi heilkenni) sem leiða stundum til afbrigðileika í beinum (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti). Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (sjá kafla 4.4).

Þegar efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl meðferð er hætt hjá sjúklingum sem samtímis eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf efavírenz/emtricitabíns/tenófóvír tvísóproxíls með mat getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og leitt til hækkaðrar tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu samsetningarinnar efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl og varðandi stök innihaldsefni samsetningarinnar efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl í samsettri meðferð gegn retróveirum eru flokkaðar eftir líffærakerfi, tíðni og þeim virku innihaldsefnum efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl sem aukaverkanirnar eru raktar til, í eftirfarandi töflu 2. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eða mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

*Aukaverkanir í tengslum við notkun efavírenz/emtricitabíns/tenófóvír tvísóproxíls:* Allar aukaverkanir sem komu fram við meðferð og eru hugsanlega eða sennilega taldar tengjast samsetningunni efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl, sem tilkynnt var um í rannsókn AI266073 (í 48 vikur; n=203) og ekki hafa verið settar í samhengi við stök innihaldsefni samsetningarinnar efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl, eru:

- Algengar: - lystarleysi  
 Sjaldgæfar: - munnpurrkur  
 - samhengislaust tal  
 - aukin matarlyst  
 - minnkuð kynhvöt  
 - vöðvaþrautir

**Tafla 2: Aukaverkanir í tengslum við samsetninguna efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl, flokkaðar eftir þeim innihaldsefnum sem aukaverkanirnar eru raktar til**

	Efavírenz	Emtricitabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<b>Blóð og eitlar:</b>			
Algengar		daufkyrningafæð	
Sjaldgæfar		blóðleysi <sup>1</sup>	
<b>Ónæmiskerfi:</b>			
Algengar		ofnæmisviðbrögð	
Sjaldgæfar	ofnæmi		
<b>Efnaskipti og næring:</b>			
Mjög algengar			blóðfosfatskortur <sup>2</sup>
Algengar	þríglýseríðahækkun í blóði <sup>3</sup>	blóðsykurshækkun, þríglýseríðahækkun í blóði	
Sjaldgæfar	kólesterólhækkun í blóði <sup>3</sup>		blóðkalíumskortur <sup>2</sup>
Mjög sjaldgæfar			mjólkursýrublóðsýring

	<b>Efavírenz</b>	<b>Emtrícítabín</b>	<b>Tenófóvír tvisóproxíl</b>
<b>Geðræn vandamál:</b>			
Algengar	þunglyndi (alvarlegt hjá 1,6%) <sup>3</sup> , kvíði <sup>3</sup> , óeðlilegir draumar <sup>3</sup> , svefnleysi <sup>3</sup>	óeðlilegir draumar, svefnleysi	
Sjaldgæfar	sjálfsvígstilraunir <sup>3</sup> , sjálfsvígshugleiðingar <sup>3</sup> , geðrof <sup>3</sup> , oflæti <sup>3</sup> , ofsóknarkennd <sup>3</sup> , ofskynjanir <sup>3</sup> , sæluvíma <sup>3</sup> , geðsveiflur <sup>3</sup> , ruglástand <sup>3</sup> , árásargirni <sup>3</sup> , geðstjarfi <sup>3</sup>		
Mjög sjaldgæfar	sjálfsvíg <sup>3,4</sup> , hugvilla <sup>3,4</sup> , taugaveiklun <sup>3,4</sup>		
<b>Taugakerfi:</b>			
Mjög algengar		höfuðverkur	sundl
Algengar	samhæfingar- og jafnvægistruflanir tengdar truflunum á starfsemi litla heila <sup>3</sup> , svefndrungi (2,0%) <sup>3</sup> , höfuðverkur (5,7%) <sup>3</sup> , athyglisbrestur (3,6%) <sup>3</sup> , sundl (8,5%) <sup>3</sup>	sundl	höfuðverkur
Sjaldgæfar	krampar <sup>3</sup> , minnisleysi <sup>3</sup> , óeðlilegar hugsanir <sup>3</sup> , ósamhæfing vöðvahreyfinga <sup>3</sup> , óeðlileg samhæfing <sup>3</sup> , æsingur <sup>3</sup> , skjálfti		
<b>Augu:</b>			
Sjaldgæfar	þokusýn		
<b>Eyru og völundarhús:</b>			
Sjaldgæfar	eyrnasuð, svimi		
<b>Æðar:</b>			
Sjaldgæfar	andlitsroði		
<b>Meltingarfæri:</b>			
Mjög algengar		niðurgangur, ógleði	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar	niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði	aukinn amýlasi að meðtöldum brisamýlasi, aukinn lípasi í sermi, uppköst, kviðverkur, meltingartruflanir	kviðverkur, uppbæmba, vindgangur
Sjaldgæfar	brísbólga		brísbólga

	<b>Efavírenz</b>	<b>Emtrícítabín</b>	<b>Tenófóvír tvisóproxíl</b>
<b>Lifur og gall:</b>			
Algengar	hækkaður aspartat amínótransferasi (AST), hækkaður alanín amínótransferasi (ALT), hækkaður gamma-glútamýltransferasi (GGT)	hækkaður AST og/eða hækkaður ALT í sermi, bilirúbínhækkun í blóði	hækkaðir transamínasar
Sjaldgæfar	bráð lifrabólga		
Mjög sjaldgæfar	lifrabílan <sup>3,4</sup>		fituhrönnun í lifur, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð:</b>			
Mjög algengar	útbrot (miðlungs-alvarleg, 11,6%, öll stig, 18%) <sup>3</sup>		útbrot
Algengar	kláði	blöðruútbrot (vesicobullous), graftarbóluútbrot (pustular), dröfnuörðuútbrot, (maculopapular), útbrot, kláði, ofsakláði, litabreytingar á húð (litaraukning) <sup>1</sup>	
Sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt <sup>3</sup> , alvarleg útbrot (< 1%)	ofsabjúgur <sup>4</sup>	
Mjög sjaldgæfar	ljósnæmishúðbólga		ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur:</b>			
Mjög algengar		hækkaður kreatínínasi	
Sjaldgæfar			rákvöðvalýsa <sup>2</sup> , vöðvaslen <sup>2</sup>
Mjög sjaldgæfar			beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) <sup>2,4</sup> , vöðvakvilli <sup>2</sup>
<b>Nýru og þvaghæri:</b>			
Sjaldgæfar			hækkað kreatínín, prótein í þvagi, aðlægur píplukvilli í nýrum þ.m.t. Fanconi heilkenni
Mjög sjaldgæfar			nýrnabilun (bráð og langvinn), brátt pípludrep, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga) <sup>4</sup> , nýrnaþvaghlaupsýki

	Efavírenz	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<b>Æxlunarfæri og brjóst:</b>			
Sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</b>			
Mjög algengar			þróttleysi
Algengar	þreyta	verkur, þróttleysi	

<sup>1</sup> Blóðleysi var algengt og litabreytingar á húð (litaraukning) mjög algengar þegar emtrícítabín var gefið börnum.

<sup>2</sup> Þessi aukaverkun kann að koma fram sem afleiðing aðlægs píplukvilla í nýrum. Hún er ekki talin vera í orsakasamhengi við tenófóvír tvísóproxíl þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

<sup>3</sup> Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum.

<sup>4</sup> Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar hvað varðar ýmist efavírenz, emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með efavírenz í klínískum rannsóknum (n=3.969) eða fengu emtrícítabín í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (n=1.563) eða fengu tenófóvír tvísóproxíl í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni (n=7.319).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Útbrot*

Í klínískum rannsóknum á efavírenz voru útbrot venjulega væg eða miðlungsmikil dröfnuörðu húðútpot sem komu fram á fyrstu tveimur vikunum eftir að meðferð með efavírenz hefst. Hjá flestum sjúklingum hjöðnuðu útbrot við áframhaldandi meðferð með efavírensi á einum mánuði. Meðferð með samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl má hefja aftur hjá sjúklingum sem meðferð hefur verið stöðvuð hjá vegna útbrot. Mælt er með notkun viðeigandi andhistamína og/eða barkstera þegar meðferð með samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er hafin að nýju.

#### *Geðræn einkenni*

Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þær alvarlegu geðrænu aukaverkanir sem taldar eru upp í efavírenzdálkinum í töflu 2.

#### *Einkenni frá taugakerfi*

Einkenni frá taugakerfi eru algeng af völdum efavírenz, einu af virku innihaldsefnum Efavírenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Í klínískum samanburðarrannsóknum á efavírenz varð vart miðlungsmikilla til alvarlegra einkenna frá taugakerfi hjá 19% (2% alvarleg) sjúklinga og 2% sjúklinga hættu meðferð vegna slíkra einkenna. Þau koma yfirleitt fram á fyrsta eða öðrum degi meðferðar með efavírenz og hverfa yfirleitt aftur eftir fyrstu 2-4 vikurnar. Þau geta verið algengari þegar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er tekið samtímis máltíðum, hugsanlega vegna aukinnar þéttni efavírenz í plasma (sjá kafla 5.2). Sé lyfið tekið inn fyrir svefn virðast þessi einkenni þolast betur (sjá kafla 4.2).

#### *Lifrabílan við notkun efavírenz*

Lifrabílan, þar með talin tilvik hjá sjúklingum sem ekki voru fyrir með lifrarsjúkdóm eða aðra greinanlega áhættuþætti, eins og greint var eftir markaðssetningu lyfsins, lýstu sér stundum í svæsum sjúkdómi sem leiddi í sumum tilfellum til lifrarígræðslu eða dauða.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Þar sem efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl getur valdið nýrnaskaða er mælt með eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8 Samantekt á öryggi). Aðlægur píplukvilli í nýrum gekk venjulega til baka eða batnaði eftir að notkun tenófóvír tvísóproxíl var hætt. Hjá sumum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíl væri hætt. Sjúklingar sem eiga skerta nýrnastarfsemi á hættu (svo sem sjúklingar með áhættuþætti við grunnviðmið, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða sjúklingar sem fengu samhliða lyf með eiturverkun á

nýru) eru í aukinni hættu á því að ná ekki fullum bata hvað varðar nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófovír tvísóproxíl sé hætt (sjá kafla 4.4).

#### *Mjólkursýrublóðsýring*

Greint hefur verið frá tilvikum mjólkursýrublóðsýringar með tenófovír tvísóproxíli einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar með áhættuþætti eins og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT, flokkur C) (sjá kafla 4.3) eða sjúklingar sem fá samhliða lyf sem þekkt er að valda mjólkursýrublóðsýringu eru í aukinni hættu á að fá alvarlega mjólkursýrublóðsýringu meðan á meðferð með tenófovír tvísóproxíli stendur, þar á meðal banvæna.

#### *Efnaskiptabreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

#### *Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)*

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólga). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

#### *Beindrep*

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi fyrir börn yngri en 18 ára. Ekki er mælt með notkun efavirenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíls fyrir þennan aldurshóp (sjá kafla 4.2).

#### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Samsetningin efavirenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar sem líkur á skertri lifrar- eða nýrnastarfsemi eru meiri hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þegar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

##### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Þar sem tenófovír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga með væga skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

##### *Sjúklingar sem eru bæði sýktir af HIV og lifrabólgu B eða C veiru*

Aðeins takmarkaður hluti sjúklinga var líka sýktur af lifrabólgu B veiru (n=13) eða lifrabólgu C veiru (n=26) í rannsókn GS-01-934. Aukaverkanir í tengslum við notkun efavirenz, emtricitabíns og tenófovír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem bæði eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru eða HIV og lifrabólgu C veiru voru svipaðar og komið hefur í ljós hjá sjúklingum sem sýktir eru af HIV án samhliða sýkingar. Eins og búast má við hjá þessum sjúklingahópi komu hækkanir á ASAT og ALAT þó oftast fyrir en hjá HIV sýktum einstaklingum almennt.

##### *Versnun lifrabólgu eftir að meðferð er hætt*

Hjá HIV sýktum sjúklingum, samtímis sýktum af lifrabólgu B veiru, geta komið fram klínískar vísbendingar og rannsóknarniðurstöður um lifrabólgu eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Nokkrir sjúklingar sem fyrir slysi tóku 600 mg tvisvar á dag hafa greint frá auknum einkennum frá taugakerfi. Hjá einum sjúklingi áttu ósjálfráðir vöðvasamdrættir sér stað.

Við ofskömmun skal fylgjast náið með vísbendingum um eitrun hjá sjúklingi (sjá kafla 4.8), og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Gefa má lyfjakol til að stuðla að því að fjarlægja ófrásogað efavírenz. Sértekt mótefni gegn ofskömmun efavírenz er ekki fyrir hendi. Þar sem efavírenz er að mestum hluta próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja umtalsvert magn af lyfinu með blóðskilun.

Unnt er að fjarlægja allt að 30% af skammtinum af emtrícítabíni og u.þ.b. 10% af skammtinum af tenófóvíri með blóðskiljun. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use); veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR06

#### Verkunarháttur og lyfhrif

Efavírenz er HIV-1 bakritahemill, sem ekki er núkleósíð (NNRTI). Efavírenz er HIV-1 bakritahemill en ekki í samkeppni við og veldur ekki marktækri hömlun á HIV-2 bakritaensíminu eða DNA fjölliðunarensímum (polymerases) í frumum ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  eða  $\delta$ ). Emtrícítabín er núkleósíðhliðstæða cýtídins. Tenófóvír tvísóproxíl umbrotnar *in vivo* í tenófóvír, sem er núkleósíð einfosfat (núkleótíð) hliðstæða adenósín einfosfats.

Emtrícítabín og tenófóvír fosfórust fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eftir því sem við á. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að bæði emtrícítabín og tenófóvír geta fosfórust fullkomlega þegar þau eru bæði fyrir hendi í frumum. Emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru samkeppnishemlar á HIV-1 bakrita, og leiða þannig til stöðvunar á lengingu DNA keðjunnar (chain termination).

Bæði emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru veikir hemlar á DNA-pólýmerasa í spendýrum og engar vísbendingar voru um eitruverkanir á hvatbera *in vitro* og *in vivo*.

#### Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif efavírenz á QTc-bilið voru metin í opinni, jákvæðri, 3 tímabila, 3 meðferða QT-víxlrannsókn með fastri stakri röð og samanburði við lyfleysu hjá 58 heilbrigðum einstaklingum með aukna CYP2B6 fjölbreytni. Meðalgildi  $C_{max}$  fyrir efavírenz hjá einstaklingum með arfgerð CYP2B6 \*6/\*6 eftir gjöf á 600 mg dagskammti í 14 daga var 2,25 sinnum hærra en meðalgildi  $C_{max}$  hjá einstaklingum með arfgerð CYP2B6 \*1/\*1. Jákvætt samband sást á milli þéttni efavírenz og lengingar á QTc-bili. Byggt á sambandinu milli þéttni og QTc-bils, eru meðaltal QTc-lengingar og efri mörk 90% öryggisbilsins 8,7 ms og 11,3 ms hjá einstaklingum með arfgerð CYP2B6 \*6/\*6 eftir gjöf á 600 mg dagskammti í 14 daga (sjá kafla 4.5).

## Veiruhamlandi verkun *in vitro*

Sýnt var fram á veiruhamlandi verkun efavírenz gegn flestum utan greina (non-clade) B stofnum (undirgerðir A, AE, AG, C, D, F, G, J og N), en minni veiruhemlandi verkun gegn veirum af O- stofni. Sýnt var fram á veiruhamlandi verkun emtrícítabíns gegn HIV-1 greinum (clades) A, B, C, D, E, F og G. Sýnt var fram á veiruhamlandi verkun tenófóvírs gegn HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F, G og O. Sýnt var fram á virkni bæði emtrícítabíns og tenófóvírs sem var sértæk fyrir stofn gegn HIV-2 og veiruhamlandi verkun gegn lifrabólgu B veiru.

Í samsettum rannsóknum þar sem metin var *in vitro* veiruhamlandi verkun efavírenz og emtrícítabíns til samans, efavírenz og tenófóvírs til samans og emtrícítabíns og tenófóvírs til samans komu fram samleggjandi og samverkandi áhrif gegn veirum.

## Ónæmi

Ónæmi fyrir efavírenzi er að finna *in vitro* og olli einni eða fleiri amínósýrubreytingum á HIV -1 bakrita (RT), að meðtöldum L100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var sú bakritabreyting sem oftast sást í veirustofnum hjá sjúklingum þar sem veirumagn í blóði jókst að nýju meðan á klínískum rannsóknum á efavírenz stóð. Einnig varð vart við skiptingar á bakritastöðum 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eða 225, en tíðni þeirra var lægri og oft var það aðeins í samsetningu með K103N. Krossónæmismynstur efavírenz, nevírapíns og delavírdíns *in vitro* sýndi að K103N breytingin veldur minnkuðu næmi allra þriggja NNRTI lyfjanna.

Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og NRTI lyfja eru litlar vegna mismunandi bindistaða og verkunarháttar. Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla eru litlar þar sem um mismunandi ensím er að ræða.

Ónæmis gegn emtrícítabíni og tenófóvíri hefur orðið vart *in vitro* og hjá sumum HIV-1 sýktum sjúklingum vegna tilkomu M184V eða M184I skiptihvarfs í bakrita hvað varðar emtrícítabín og K65R skiptihvarfs í bakrita hvað varðar tenófóvír. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtrícítabíni höfðu krossónæmi gegn lamívúdíni, en héldu næmi sínu gagnvart dídanósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. K65R stökkbreytinguna er einnig hægt að finna með abacavíri eða dídanósíni og hún leiðir til skerts næmis gegn þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Fordast skal notkun tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna. K65R og M184V/I stökkbreytingarnar eru báðar að fullu næmar fyrir efavírenzi. Að auki var K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita valið af tenófóvíri og veldur örllitilli minnkun á næmi fyrir abacavíri, emtrícítabíni, lamívúdíni og tenófóvíri. Sjúklingar þar sem HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri stökkbreytingar tengdar tímídínhlíðstæðum (*Thymidin analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum, sýndu minna næmi gagnvart tenófóvír tvísóproxíl.

*In vivo ónæmi (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð gegn retróveirum áður)*

Í 144 vikna opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934) á sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, þar sem efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl voru notuð sem stök lyf (eða sem efavírens og föst samsetning emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíl frá viku 96 til 144) var framkvæmd arfgerðargreining á plasma HIV-1 stofnum frá öllum sjúklingum með staðfest HIV RNA > 400 eintök/ml í viku 144, eða sem urðu að hætta snemma á rannsóknarlyfinu (sjá kaflann um *klíniska reynslu*). Frá 144. viku:

- M184V/I stökkbreytingin kom fram í 2/19 (10,5%) stofnum hjá sjúklingum í efavírens + emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópnum og í 10/29 (34,5%) stofnum hjá efavírens + lamívúdín/zídóvúdín hópnum, (p-gildi < 0,05, í Fishers Exact prófi sem bar emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópinn saman við lamívúdín + zídóvúdín hópinn hjá öllum sjúklingum).
- Engin af þeim veirum sem greindar voru innihélt K65R eða K70E stökkbreytinguna.
- Arfgerðarónæmi við efavírenzi, aðallega með K103N stökkbreytingunni, myndaðist í veirum úr 13/19 (68%) sjúklingum í efavírens + emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópnum og í veirum



úr 21/29 (72%) sjúklingum í efavírens + lamívúdín/zídóvúdín hópnum. Samantekt á þróun ónæmisstökkbreytinga má sjá í töflu 3.

**Tafla 3: Myndun ónæmis í rannsókn GS-01-934 í viku 144**

	efavírens+ emtricitabín+ tenófóvír tvísóproxíl (N=244)	efavírens+ lamívúdín/zídóvúdín (N=243)
Ónæmisgreining í viku 144	19	31
Arfgerðir á meðferð (on-therapy genotypes)	19 (100%)	29 (100%)
Efavírens ónæmi <sup>1</sup>	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs <sup>2</sup>	0	2 (7%)

\* p-gildi < 0,05, Fishers Exact próf sem ber efavírens + emtricitabín + tenófóvír tvísóproxíl<sup>3</sup> hópinn saman við efavírens + lamívúdín/zídóvúdín hópinn hjá öllum sjúklingum.

<sup>1</sup> Aðrar efavírens ónæmis stökkbreytingar þ.m.t. A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), og M230L (n=1).

<sup>2</sup> Stökkbreytingar tengdar týmíndíhlíðstæðum þ.m.t. D67N (n=1) og K70R (n=1).

Á opnu framhaldsstigi rannsóknar GS-01-934, þar sem samsetningin efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl var tekin á fastandi maga, varð vart við 3 tilfelli ónæmis í viðbót. Allir sjúklingarnir 3 höfðu fengið fasta samsetningu af skömmtum lamívúdíns og zídóvúdíns og efavírens í 144 vikur og síðan skipt yfir í samsetninguna efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl. Tveir sjúklingar með staðfesta aukningu á veirumagni í blóði (confirmed virologic rebound) mynduðu skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart efavírensi (NNRTI), svo sem K103N, V106V/I/M og Y188Y/C bakritahemlaskiptihvörf í viku 240 (96 vikur með samsetningunni efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl) og viku 204 (60 vikur með með samsetningunni efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl). Þriðji sjúklingurinn var þegar með skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart efavírensi (NNRTI) og M184V bakritahemlaskiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart emtrícítabíni við upphaf framhaldsstigs rannsóknarinnar með samsetningunni efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og sýndi fram á minni veirufraeðileg viðbrögð en ákjósanlegt er og K65K/R, S68N og K70K/E skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart NRTI í viku 180 (36 vikur með með samsetningunni efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl).

Vinsamlegast athugið Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hin stöku innihaldsefni Efavírens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til frekari upplýsinga hvað varðar *in vivo* ónæmi gagnvart þessum lyfjum.

#### Verkun og öryggi

Í 144 vikna opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934) fengu HIV-1 sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð gegn retróveirum áður, annaðhvort einn skammt á dag af efavírensi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl eða fasta samsetningu lamívúdíns og zídóvúdíns tvisvar á dag og efavírens einu sinni á dag. Sjúklingum sem luku 144 meðferðarvikum í öðrum hvorum meðferðarhópnum í rannsókn GS-01-934 var gefinn kostur á að flytjast yfir á tveggja ára opið (open-label) framhaldsstig rannsóknarinnar með samsetningunni efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl, tekið á fastandi maga. Upplýsingar eru fyrir hendi hvað varðar 286 sjúklinga sem skiptu yfir í samsetninguna efavírens/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl: 160 höfðu áður fengið efavírens, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl og 126 höfðu áður fengið lamívúdín og zídóvúdín og efavírens. Hárrí tíðni veirufraeðilegrar bælingar var viðhaldið hjá sjúklingum úr báðum upprunalegu meðferðarhópnum

sem fengu síðan samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl á opnu framhaldsstigi rannsóknarinnar. Eftir 96 vikna meðferð með samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hélst HIV-1 RNA veirufjöldi í sermi < 50 eintök/ml hjá 82% sjúklinga og < 400 eintök/ml hjá 85% sjúklinga (sem áætlað var að meðhöndla (ITT), upplýsingar vantar=brestur).

Rannsókn AI266073 var 48 vikna opin slembiröðuð klínísk rannsókn á HIV sjúklingum þar sem virkni samsetningarinnar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er borin saman við meðferð gegn retróveirum sem samanstendur af að minnsta kosti tveimur núkleósíð eða núkleótíð bakritahemlum (NRTI) með próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð; þó ekki meðferð sem felur í sér öll innihaldsefni efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl. Samsetningin efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl var gefin á fastandi maga (sjá kafla 4.2). Sjúklingarnir höfðu hvorki upplifað veirufræðilegan brest á undangenginni meðferð gegn retróveirum né höfðu haft þekkta HIV-1 stökkbreytingu sem olli ónæmi gegn neinu af þremur grunnefnum (efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl) og höfðu verið veirufræðilega bældir í a.m.k. þrjá mánuði við grunnlínugildi. Sjúklingarnir voru annaðhvort færðir yfir á samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (N = 203) eða héldu áfram upprunalegri meðferð (N = 97). Fjörtíu og átta vikna niðurstöður gáfu til kynna að mikil veirufræðileg bæling hélt áfram, sambærilegt við upphaflegu meðferðaráætlunina, hjá sjúklingum sem höfðu verið slembiraðaðir og færðir yfir á meðferð með samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (sjá töflu 4).

**Tafla 4: 48 vikna niðurstöður um virkni úr rannsókn AI266073 þar sem samsetningin efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl var gefin veirufræðilega bældum sjúklingum í samhlíða meðferð gegn retróveirum**

Lokastig	Meðferðarhópur		Mismunur á samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og upphaflegri meðferðaráætlun (95%CI)
	Samsetningin efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (N=203) n/N (%)	Héldu áfram í upphaflegri meðferðaráætlun (N=97) n/N (%)	
	<b>Sjúklingar með HIV-1 RNA &lt; 50 eintök/ml</b>		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% til 25,6%)
M=sleppt	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% til 6,7%)
M=brestur	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% til 9,3%)
Aðlagð LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% til 2,7%)
	<b>Sjúklingar með HIV-1 RNA &lt; 200 eintök/ml</b>		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% til 2,2%)
M=sleppt	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% til 4,2%)
M=brestur	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% til 7,9%)

PVR (KM): Hrein veirufræðileg viðbrögð (pure virologic response, PVR) metin með Kaplan Meier (KM) aðferðinni

M: Vantar

Aðlagð LOCF: *Post-hoc* greining þar sem meðferð var talin hafa mistekist hjá sjúklingum sem hætta urðu vegna veirufræðilegs brests eða aukaverkana. Hjá öðrum sjúklingum sem hætту í rannsókninni voru notaðar LOCF-tölur (LOCF, last observation carried forward; notaðar tölur frá síðustu skoðun)

Þegar undirhóparnir tveir voru greindir hvor fyrir sig var svörunarhlutfall hjá undirhópnum sem fékk próteasahemla áður tölulega lægra hjá sjúklingum sem skiptu yfir í samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl [PVR (næmisgreining) var 92,4% hjá sjúklingum sem fengu samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl samanborið við 94,0% hjá SBR-sjúklingum (*SBR, stayed on their baseline regimen; sjúklingar sem héldu áfram á upphafsmeðferðinni*); -1,6% mismunur (-10,0%, 6,7%) (95% CI)]. Í undirhópnum sem fékk NNRTI-lyf áður var svörunarhlutfall sjúklinga sem fengu samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 98,9% samanborið við 97,4% hjá SBR-sjúklingum; 1,4% mismunur (-4,0%, 6,9%) (95% CI).

Svipað kom fram í greiningu á undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð og voru með grunnlínugildi HIV-1 RNA < 75 eintök/ml í afturvirkri hóprannsókn (gögnum safnað í 20 mánuði, sjá töflu 5).

**Tafla 5: Hreinum veirufræðilegum viðbrögðum viðhaldið (Kaplan Meier % (Staðalskekkja) [95% CI]) í viku 48 hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og voru með grunnlínugildi HIV-1 RNA < 75 eintök/ml, sem skiptu yfir í samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl flokkað eftir því hvers konar meðferð gegn retróveirum sjúklingar höfðu fengið áður (Kaiser Permanente sjúklingagagnagrunnur)**

Fyrri meðferð með innihaldsefnum (efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl) (N=299)	Fyrri meðferð með NNRTI (N=104)	Fyrri meðferð með próteasahemlum (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%]

Engar upplýsingar eru enn fyrir hendi úr klínískum rannsóknum á samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl á sjúklingum sem ekki eru meðferðarreyndir eða á sjúklingum sem áður hafa verið í mjög umfangsmiklum meðferðum. Engin klínísk reynsla er af notkun samsetningarinnar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum þar sem meðferð gegn retróveirum hefur brugðist ein sér eða ásamt öðrum lyfjum gegn retróveirum.

#### Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru

Takmörkuð klínísk reynsla hjá sjúklingum sem eru sýktir samtímis af HIV og lifrabólgu B veiru bendir til þess að meðferð með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíl í samsettri meðferð gegn retróveirum til að hafa hemil á HIV sýkingu valdi einnig minnkun á lifrabólgu B veiru DNA (3 log<sub>10</sub> minnkun eða 4 til 5 log<sub>10</sub> minnkun, eftir því sem við á) (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkon samsetningarinnar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hjá börnum yngri en 18 ára.

## 5.2 Lyfjahvörf

Aðskilin lyfjaform efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl voru notuð til að ákvarða lyfjahvörf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl og gefin HIV sýktum sjúklingum hvert um sig. Jafngildi einnar filmuhúðaðrar töflu með samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og einnar 600 mg filmuhúðaðrar efavírenztöflu sem gefin var ásamt einu 200 mg hörðu hylki af emtrícítabíni og einni 245 mg filmuhúðaðri töflu af tenófóvír tvísóproxíli (jafngildi 300 mg af tenófóvír tvísóproxíl fúmarati) var staðfest eftir að heilbrigðum einstaklingum hafði verið gefinn einn skammtur á fastandi maga í rannsókn GS-US-177-0105 (sjá töflu 6).

**Tafla 6: Samantekt á lyfjahvarfaupplýsingum úr rannsókn GS-US-177-0105**

Breytur	Efavírenz (n=45)			Emtrícítabín (n=45)			Tenófóvír tvísóproxíl (n=45)		
	Próf	Viðmið	GMR (%) (90%CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90%CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90%CI)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
<b>AUC<sub>0-last</sub> (ng·klst./ml)</b>	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)

Breytur	Efavírenz (n=45)			Emtrícítabín (n=45)			Tenófóvír tvísóproxíl (n=45)		
	Próf	Viðmið	GMR (%) (90%CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90%CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90%CI)
<b>AUC<sub>inf</sub> (ng·klst./ml)</b>	146.074,9 (33,1)	155,518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2.314,0 (29,2)	2,319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
<b>T<sub>1/2</sub> (klst.)</b>	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Próf: Ein samsett tafla með föstum skammti tekin á fastandi maga.

Viðmið: Einn skammtur af 600 mg efavírenz töflu, 200 mg emtrícítabín hylki og 300 mg tenófóvír tvísóproxíl töflu tekinn á fastandi maga.

Próf og viðmið eru skv. meðalgildum (% frávikshlutfall)

GMR: meðaltalshlutfalls minnstu fervika (geometric least-squares mean ratio), CI=öryggisbil

### Frásög

Hámarksplasmabættni efavírenz hjá HIV sýktum sjúklingum náðist á 5 klukkustundum og náði plasmabættnin jafnvægi á 6 til 7 dögum. Hjá 35 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag var hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) við jafnvægi  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik (frávikshlutfall (% C.V.)), jafnvægi  $C_{min}$  var  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) og AUC var  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{klst.}$  (40%).

Emtrícítabín frásogast hratt og næst hámarksþéttni í plasma 1 til 2 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Eftir að 20 HIV sýktum sjúklingum höfðu verið gefnir endurteknir skammtar af emtrícítabíni til inntöku var  $C_{max}$  við jafnvægi  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik (39% frávikshlutfall (CV)),  $C_{min}$  við jafnvægi var  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80%) og AUC var  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$  (31%) á 24 klst. skammtabili.

Eftir að HIV-1 sýktum einstaklingum hafði verið gefinn einn 245 mg skammtur af tenófóvír tvísóproxíli á fastandi maga, náðist hámarksþéttni tenófóvírs á einni klukkustund og gildi  $C_{max}$  og AUC (meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik) (% frávikshlutfall (CV)) voru  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%) og  $2.287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{klst./ml}$  (30%), hvort um sig. Aðgengi tenófóvírs til inntöku úr tenófóvír tvísóproxíli hjá fastandi sjúklingum var um 25%.

### Fæðuáhrif

Samsetningin efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið metið með tilliti til fæðuneyslu.

Þegar efavírenz hylki voru gefin með fituríkri máltíð jukust meðal AUC og  $C_{max}$  fyrir efavírenz um 28% og 79%, hvor breyta um sig, samanborið við gjöf á fastandi maga. Samanborið við gjöf á fastandi maga jukust meðal AUC fyrir tenófóvír um 43,6% og 40,5%, og  $C_{max}$  um 16% og 13,5%, hvort um sig, þegar tenófóvír tvísóproxíl og emtrícítabín voru gefin ásamt annaðhvort fituríkri máltíð eða léttri máltíð, án þess að útsetning fyrir emtrícítabíni breyttist.

Mælt er með gjöf samsetningarinnar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl á fastandi maga þar sem matur getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og leitt til aukningar á tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 4.8). Reiknað er með að útsetning fyrir tenófóvíri (AUC) minnki um u.þ.b. 30% eftir að samsetningin efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hefur verið gefið á fastandi maga samanborið við gjöf staka innihaldsefnisins tenófóvír tvísóproxíl með mat (sjá kafla 5.1).

### Dreifing

Efavírenz er mjög mikið bundið plasmapróteinum í mönnum (> 99%), aðallega albúminí.

Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna er < 4% og óháð styrk á bilinu 0,02 til 200  $\mu\text{g/ml}$ . Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmál emtrícítabíns u.þ.b. 1,4 l/kg. Eftir inntöku dreifist

emtrícítabín víða um líkamann. Hlutfall meðalþéttni plasma miðað við blóð var um 1,0 og hlutfall meðalþéttni í sæði miðað við plasma var um 4,0.

Binding tenófóvírs *in vitro* við plasma eða sermisprótein manna er < 0,7% og 7,2%, við hvort um sig á þéttibilinu 0,01 til 25 µg/ml. Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmál tenófóvírs u.þ.b. 800 ml/kg. Eftir inntöku dreifist tenófóvír víða um líkamann.

### Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum (microsome) úr mönnum hafa sýnt að efavírenz umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP-ferilsins yfir í hýdroxýleruð umbrotsefni með eftirfarandi glúkúróníðtengingu þessara hýdroxýleruðu umbrotsefna. Þessi umbrotsefni eru í grundvallaratriðum óvirk gegn HIV-1. *In vitro* rannsóknirnar benda til þess að efavírenz umbrotni aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2B6 ísóensímanna og að það hamli CYP ísóensímum 2C9, 2C19 og 3A4. Í *in vitro* rannsóknum hamlaði efavírenz ekki CYP2E1 og hamlaði því aðeins CYP2D6 og CYP1A2 að styrkur þess væri mun meiri en hann er við klínískar aðstæður.

Efavírenz í plasma getur verið meira hjá sjúklingum með arfhreinan G516T erfðabreytileika af CYP2B6 ísóensíminu. Klínískt vægi þessara áhrifa er óþekkt; þó er ekki hægt að útiloka hugsanlega aukningu á tíðni og alvarleika efavírenztengdra aukaverkana.

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz örvar CYP3A4 og CYP2B6, og veldur þannig innleiðingu á eigin umbrotum, sem kann að skipta máli hjá sumum sjúklingum við klínískar aðstæður. Í heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf endurtekinnna 200 mg – 400 mg skammta á dag í 10 daga til minni uppsöfnunar en búist var við (22 til 42% minni) og styttri lokahelmingunartíma, þ.e. 40 til 55 klukkustunda (helmingunartími eftir stakan skammt er 52 til 76 klst.). Einnig hefur verið sýnt fram á að efavírenz örvar UGT1A1. Útsetning fyrir raltegravíri (hvarfefni UGT1A1) minnkar þegar efavírenz er til staðar (sjá kafla 4.5, tafla 1). Þó *in vitro* upplýsingar bendi til þess að efavírenz hamli CYP2C9 og CYP2C19, hafa komið fram misvísandi tilkynningar varðandi bæði aukna og minnkaða útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma við samtímis lyfjagjöf efavírenz *in vivo*. Bein áhrif samtímis lyfjagjafar eru ekki ljós.

Umbrot emtrícítabíns eru takmörkuð. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun tíólhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (u.þ.b. 9% skammtsins) og tengingu við glúkúrónsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúróníð (u.þ.b. 4% skammtsins). Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófóvír tvísóproxíl né tenófóvír eru hvarfefni fyrir CYP ensím. Hvorki emtrícítabín né tenófóvír hömluðu umbrotum lyfja *in vitro* sem verða fyrir milligöngu einhverra af helstu CYP samsætuensímum manna sem taka þátt í umbrotum lyfja. Emtrícítabín hafði heldur ekki hamlandi áhrif á úridín-5'-dífosfóglúkúrónýl transferasa, en það er ensímið sem annast glúkúrónsamtengingu.

### Brotthvarf

Efavírenz hefur tiltölulega langan lokahelmingunartíma, a.m.k. 52 klukkustundir eftir staka skammta (sjá einnig upplýsingar úr jafngildisrannsókninni sem lýst er hér á undan) og 40 – 55 klukkustundir eftir endurtekna skammta. Um það bil 14 – 34% af geislamerktum skammti af efavírenzi endurheimtist í þvagi og innan við 1% af skammtinum skildist út sem óbreytt efavírenz í þvagi.

Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs fyrir emtrícítabín um 10 klukkustundir. Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín.

Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs tenófóvírs um 12 til 18 klukkustundir. Útskilnaður tenófóvírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnapiplum, og skilst um 70-80% skammtsins óbreytt út í þvagi eftir gjöf í bláæð. Sýnileg úthreinsun tenófóvírs var að meðaltali 307 ml/mín. Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 210 ml/mín., sem er meira en gaulklasiunarhraði. Það bendir til þess að virk pípluseyting sé snar þáttur í útskilnaði tenófóvírs.

## Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

### *Aldur*

Lyfjahlvarfarannsóknir á efavírenzi, emtrícítabíni eða tenófóvíri hjá öldruðum sjúklingum (yfir 65 ára aldri) hafa ekki verið gerðar.

### *Kyn*

Lyfjahlvörf emtrícítabíns og tenófóvírs eru svipuð hjá körlum og konum. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að útsetning fyrir efavírenzi verði meiri hjá konum, þó virðast þessir sjúklingahópar ekki þola efavírenz verr.

### *Þjóðernislegur uppruni*

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að útsetning fyrir efavírenzi verði meiri hjá sjúklingum frá Asíu og Kyrrahafseyjum, þó virðast þessir sjúklingahópar ekki þola efavírenz verr.

### *Börn*

Lyfjahlvarfarannsóknir hafa ekki verið gerðar á samsetningunni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hjá ungbörnum og börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahlvörf efavírenz, emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl eftir að lyfin eru gefin samtímis sem aðskilin lyfjaform eða sem samsetningin efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hafa ekki verið rannsökuð hjá HIV sýktum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvarfabreytur voru ákvarðaðar eftir að stakir skammtar af hvoru lyfi um sig, emtrícítabíni 200 mg eða tenófóvír tvísóproxíli 245 mg voru gefnir sjúklingum sem ekki höfðu HIV sýkingu en með mismikið skerta nýrnastarfsemi. Stig skertrar nýrnastarfsemi var skilgreint miðað við grunnildi kreatínínúthreinsunar (nýrnastarfsemi taldist eðlileg þegar kreatínínúthreinsun var > 80 ml/mín.; skerðing taldist væg þegar kreatínínúthreinsun var 50 – 79 ml/mín.; skerðing taldist miðlungi mikil þegar kreatínínúthreinsun var 30-49 ml/mín. og skerðing taldist alvarleg þegar kreatínínúthreinsun var 10-29 ml/mín.).

Meðaltal (% frávikshlutfall (CV)) útsetningar fyrir emtrícítabíni jókst úr 12 µg•klst./ml (25%) hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 20 µg•klst./ml (6%) hjá sjúklingum með væga skerta nýrnastarfsemi, 25 µg•klst./ml (23%) hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 34 mikróg•klst./ml (6%), hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Meðaltal (%CV) útsetningar fyrir tenófóvíri jókst úr 2.185 ng•klst./ml (12%) hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 3.064 ng•klst./ml (30%) hjá sjúklingum með væga skerta nýrnastarfsemi, 6.009 ng•kls.t/ml (42%) hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 15.985 ng•klst./ml (45%), hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa blóðskilun jókst lyfjaútsetning milli skilunarlota umtalsvert á 72 klst. í 53 µg•klst./ml (19%) af emtrícítabíni og á 48 klst. í 42.857 ng•klst./ml (29%) af tenófóvíri.

Lyfjahlvörf efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þó skilst minna en 1% af skammti efavírenz óbreytt út í þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir efavírenzi eru líkast til hverfandi.

Samsetningin efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi þarf að aðlaga skammtabil emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl, en það er ekki hægt að gera með samsettu töflunni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Lyfjahlvörf samsetningarinnar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hafa ekki verið rannsökuð hjá HIV sýktum sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Fara á varlega í að gefa samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum með væga skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Samsetninguna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) og er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla skerta lifrarstarfsemi. Í rannsókn á stökum skömmtum var helmingunartími efavírenz tvöfalt lengri hjá þeim eina sjúklingi sem hafði alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte flokkur C), sem bendir til að mun meiri uppsöfnun lyfsins sé hugsanleg. Rannsókn á endurteknum skömmtum efavírenz leiddi engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf efavírenz í ljós hjá sjúklingum með væga skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte flokkur A) miðað við samanburðarhópinn. Ekki lágu fyrir nægar upplýsingar til þess að ákvarða hvort miðlungsmikil eða alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte flokkur B eða C) hefur áhrif á lyfjahlvörf efavírenz.

Lyfjahlvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki eru sýktir af lifrabólgu B veiru og haldnir eru starfsbilun í lifur á mismunandi stigum. Almenn má segja að lyfjahlvörf emtrícítabíns hjá sjúklingum með lifrabólgu B veiru hafi verið svipuð þeim sem sjást hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV sjúklingum.

Stakur 245 mg skammtur af tenófóvír tvísóproxíl var gefinn sjúklingum sem ekki voru sýktir af HIV, en voru með skerta lifrarstarfsemi á mismunandi stigum sem skilgreind var samkvæmt Child-Pugh-Turcotte-kvarða (CPT). Lyfjahlvörf tenófóvírs breyttust ekki verulega hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem bendir til þess að ekki sé þörf á að aðlaga skammta tenófóvír tvísóproxíls hjá þeim.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Efavírenz

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi efavírenz benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta kom gallvegastækkun fram hjá cynomolgus öpum sem fengu efavírenz í  $\geq 1$  ár í skömmtum sem leiddu til AUC meðalgilda sem voru um tvisvar sinnum hærri en hjá mönnum sem fá ráðlagðan skammt. Einkenni gallvegastækkunar gengu til baka þegar meðferð var hætt. Bandvefsmýndun í gallvegum hefur komið fram hjá rottum. Krampar sem ekki voru viðvarandi (non-sustained) komu fram hjá nokkrum öpum sem fengu efavírenz í  $\geq 1$  ár í skömmtum sem leiddu til AUC gilda sem voru 4 til 13 sinnum hærri en hjá mönnum sem fengu ráðlagðan skammt.

Efavírenz olli ekki stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðæfni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndu aukna tíðni lifrar- og lungnaæxla hjá kvenmúsum en ekki karlmúsum. Ekki er vitað um gang æxlismýndunar og hugsanlega þýðingu hennar fyrir menn. Engin krabbmeinsvaldandi áhrif komu fram við rannsóknir hjá karlmúsum og karl- og kvenrottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu fram á aukin fósturhlvörf hjá rottum. Engar vanskapanir urðu á fósturum hjá rottum og kanínum sem fengu efavírenz meðferð. Vanskapanir áttu sér hins vegar stað hjá 3 af 20 fósturum/nýburum cynomolgus apa sem fengu efavírenz skammta sem ollu plasmabéttni efavírenz sem er sambærileg við þéttni hjá mönnum. Heilaleysi (anencephaly) og meðfædd eineygðni (unilateral anophthalmia) ásamt tungustækkun komu fram hjá einu fósturi, örsmá augu (microphthalmia) hjá öðru og klofinn gómur hjá því þriðja.

### Emtrícítabín

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

### Tenófóvír tvísóproxíl

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi tenófóvír tvísóproxíl benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Niðurstöður klínískra rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, sýndu meðal annars fram á eiturverkanir í nýrum og beinum og lækkun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og minnkun beinþéttni (rottur og hundar). Eiturverkun á bein hjá ungum fullorðnum rottum og hundum kom fram við útsetningu sem nam  $\geq 5$ -faldri útsetningu hjá börnum og fullorðnum; eiturverkun á bein kom fram hjá ungum, sýktum öpum við mikla útsetningu í kjölfar lyfjagjafar undir húð ( $\geq 40$ -föld útsetning hjá sjúklingum). Niðurstöður rannsókna á rottum og öpum bentu til minnkunar frásogs fosfats í meltingarvegi með þar af leiðandi minnkun beinþéttni, sem áhrif frá efninu.

Erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir veittu jákvæðar niðurstöður hvað varðar mælingar á eartilfrumum músa *in vitro*, tvíræðar niðurstöður hjá einum stofni sem notaður var í Ames-prófun og lítið eitt jákvæðar í UDS prófi í lifrarfrumum úr rottum. Hins vegar voru niðurstöður neikvæðar úr *in vivo* smákjarnakönnun músabeinmergs.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum við inntöku hjá rottum og músum leiddi í ljós lágt nýgengi skeifugarnaræxla við mjög stóra skammta hjá músum. Ólíklegt er að þessi æxli skipti máli hvað menn varðar.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsóknnum á tenófóvír tvísóproxíl minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

### Samhliðanotkun emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíl

Í rannsóknnum á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum við endurtekna skammta í einn mánuð eða minna þar sem notuð var samsetning þessara tveggja lyfjapátta reyndist engin versnun verða á eiturefnafræðilegum áhrifum, samanborið við rannsóknir á lyfjapáttunum aðskildum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Natríum kroskarmellósi  
Hýdroxýprópýlsellulósi  
Natríumlárílsúlfat  
Magnesíumsterat  
Vatnsfí kísilkvoða  
Taklúm

#### Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól  
Talkúm  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.



### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Geymsluþol eftir að pakking hefur verið opnuð er 30 dagar.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök geymsluskilyrði fyrir lyfið hvað varðar hita. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) lyfjaglas með skrúfuðu pólýprópýlen barnaöryggisloki og innsiglað (með álþynnu).

Lyfjaglassið inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel (í hylki).

Eftirtaldar pakkingastærðir eru fáanlegar:

Ytri askja sem inniheldur 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri askja sem inniheldur 90 (3 lyfjaglös með 30 töflum) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að báðar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfjaglassið er opnað með því að þrýsta barnaöryggislokinu niður og snúa því rangsælis.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júlí 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
LYFJAGLAS OG ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur  
efavirenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavirenzi, 200 mg af emtricitabíni og tenófóvír  
tvísóproxíl fosfat sem jafngildir 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

30 töflur

90 (3 lyfjaglös með 30 töflum) filmuhúðaðar töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Notist innan 30 daga eftir að pakkning lyfsins hefur verið opnuð. Geymið í upprunalegum umbúðum  
til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Dagsetning opnunar: [einungis ytri pakkningar]

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1210/001 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/17/1210/002 90 (3x 30) filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [einungis ytri umbúðir ]

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [einungis ytri umbúðir ]

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC [einungis ytri umbúðir ]  
SN [einungis ytri umbúðir ]  
NN [einungis ytri umbúðir ]

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur

efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Hvernig nota á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og við hverju það er notað

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur þrjú virk efni sem notuð eru til meðferðar við alnæmisveiru (HIV) sýkingu:

- Efavirenz er bakritahemill sem er ekki núkleósíð (NNRTI)
- Emtrícítabín er núkleósíð bakritahemill (NRTI)
- Tenófóvír er núkleótíð bakritahemill (NtRTI)

Hvert þessara virku innihaldsefna sem kallast jafnframt lyf gegn retróveirum verkar þannig að það truflar ensím (bakritahemil) sem veiran þarf til að geta fjölgað sér.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er meðferð við HIV sýkingu hjá fullorðnum, 18 ára og eldri, sem hafa áður verið í meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum og hafa HIV-1 sýkingu sem er og hefur verið undir stjórn í a.m.k. þrjá mánuði.** Sjúklingar mega ekki hafa upplifað meðferðarþrest á fyrri HIV meðferð.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

**Ekki má nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavirenzi, emtrícítabíni, tenófóvíri, tenófóvír tvísóproxíl eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartasjúkdóm, eins og óeðlilegt rafboð sem kallast lenging á QT-bili, sem setur þig í aukna hættu á að fá alvarlegar hjartsláttartruflanir (margbreytilegan sleglahraðtakt).**
- ef einhver fjölskyldumeðlimur (foreldrar, afar eða ömmur, bræður eða systur) hefur látist skyndilega vegna hjartasjúkdóms eða fæddist með hjartasjúkdóm.
- ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með hátt eða lágt gildi blóðsalta á borð við kalíum eða magnesíum í blóðinu.

- **ef þú ert að taka** einhver eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva“):
  - **astemizól eða terfenadín** (notað til meðferðar við ofnæmiskvefi eða öðru ofnæmi)
  - **bepriðil** (notað til meðferðar við hjartasjúkdómi)
  - **císapríð** (notað til meðferðar við brjóstsviða)
  - **elbasvír/grazoprevír** (notað til meðferðar við lifrabólgu C)
  - **ergot alkalóið** (t.d. ergotamín, tvihýdróergotamín, ergonóvín og metýlrgonóvín) (notað til meðferðar við mígreni og höfuðtaugakveisum)
  - **mídazólam eða tríazólam** (svefnlyf)
  - **pímózíð, imípramín, amitriptýlín eða klómípramín** (notað til meðferðar við tilteknum geðsjúkdómum)
  - **Jóhannesarjurt/jónsmessurunni/hýperísín** (*Hypericum perforatum*) (náttúrulyf notað við þunglyndi og kvíða)
  - **voríkónazól** (notað til meðferðar við sveppasýkingum)
  - **flekaíníð, metóprólól** (notað við óreglulegum hjartslætti)
  - **tiltekin sýklalyf** (makrólíð, flúorkínólón, imídazól)
  - **tríazól sveppalyf**
  - **tiltekin malaríulyf**
  - **metadón** (notað til að meðhöndla ópíóíðafíkn)

**Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú ert að taka einhver þessara lyfja.** Séu þessi lyf tekin samhliða Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur það valdið alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum eða komið í veg fyrir að þessi lyf verki sem skyldi.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er notað.

- **Þú getur enn smitað aðra af HIV** þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra. Lyf þetta veitir ekki lækningu á HIV sýkingu. Meðan á töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stendur geta enn komið fram sýkingar eða önnur veikindi í tengslum við HIV sýkingu.
- Þú verður að vera undir læknishendi meðan á töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stendur.
- **Láttu lækninn vita:**
  - **ef þú ert að taka önnur lyf** sem innihalda efavirenz, emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á ekki að taka samhliða neinu þessara lyfja.
  - **ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm** eða ef nýrnakvillar hafa komið fram á prófum. Ekki er mælt með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ef þú ert með miðlungsmikinn eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur haft áhrif á nýrun. Áður en meðferð hefst getur verið að læknirinn sendi þig í blóðrannsókn til að meta nýrnastarfsemina. Einnig getur verið að hann geri það meðan á meðferð stendur til að fylgjast með nýrunum.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er vanalega ekki tekið með öðrum lyfjum sem geta skaðað nýrun (sjá Notkun annarra lyfja samhliða Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Sé það óhjákvæmilegt mun læknirinn fylgjast með nýrnastarfseminni vikulega.

- **ef þú ert með hjartasjúkdóm, eins og óeðlilegt rafboð sem kallast lenging á QT-bili.**
- **ef þú hefur verið með geðsjúkdóm,** að meðtöldu þunglyndi, eða misnotað áfengi eða fíkniefni. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur til depurðar, ert með sjálfsvígshugsanir eða undarlegar hugsanir (sjá 4. kafla, Hugsanlegar aukaverkanir).
- **ef þú hefur fengið krampa (köst eða flog)** eða ef þú ert í krampastillandi meðferð með lyfjum á borð við karbamazepín, fenóbarbítal og fenýtóín. Sértu að taka einhvert þessara lyfja getur verið að læknirinn þurfi að skoða þéttni krampastillandi lyfsins í blóðinu til að tryggja að notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hafi ekki áhrif á það. Verið getur að læknirinn ávísi annars konar krampastillandi lyfi.
- **ef þú hefur haft lifrarsjúkdóm að meðtalinni langvinnri, virkri lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm að meðtalinni langvinnri lifrabólgu B eða C sem fá blöndu lyfja gegn retróveirum eru í meiri hættu á að fá alvarlega og hugsanlega lífshættulega lifrarsjúkdóma. Verið getur að læknirinn fyrirskipi blóðrannsóknir til að fylgjast með starfsemi lifrar eða láti þig skipta um lyf. **Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm áttu ekki að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva** (sjá framar í 2. kafla, Ekki má nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva).

Ef þú ert með sýkingu af lifrabólgu B mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun sé best fyrir þig. Tenófóvir tvísóproxil og emtrícítabín, tvö af virku innihaldsefnunum í Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hafa sýnt einhverja virkni gegn lifrabólgu B veiru þó emtrícítabín hafi ekki hlotið samþykki sem meðferð við sýkingu af lifrabólgu B. Einkenni þessar lifrabólgu geta versnað eftir að notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hefur verið stöðvuð. Þá getur verið að læknirinn fyrirskipi blóðrannsóknir reglulega til að fylgjast með lifrarstarfseminni (sjá 3. kafla, Ef hætt er að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva).

- Burtséð frá því hvort þú hefur haft lifrarsjúkdóm, mun læknirinn íhuga reglulegar blóðrannsóknir til að fylgjast með lifrarstarfseminni.
- **ef þú ert eldri en 65 ára.** Ekki hefur nægur fjöldi sjúklinga yfir 65 ára aldri verið rannsakaður. Ef þú ert eldri en 65 ára og færð Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, fylgist læknirinn grannt með þér.
- **Þegar þú ert farinn að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skaltu vera á varðbergi gagnvart:**
  - **merkjum um sundl, svefnörðugleika, sljóleika, einbeitingarerfiðleika eða óeðlilegar draumfarir.** Þessar aukaverkanir geta komið fram fyrstu 1 til 2 daga meðferðarinnar og hverfa yfirleitt eftir fyrstu 2 til 4 vikurnar.
  - **öllum merkjum um útbrot á húð.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur valdið útbrotum. Ef vart verður við einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita á að hætta að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og láta lækninn strax vita. Ef þú hefur fengið útbrot við töku annars bakritahemils sem er ekki núklesíð (NNRTI) geturðu frekar átt á hættu að fá útbrot með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
  - **öllum merkjum um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta komið fram merki og einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga skömmu eftir að meðferð gegn HIV er hafin. Talið er að þessi einkenni stafi af því að ónæmissvörun líkamans hafi eflst sem geri það að verkum að

Líkaminn sé fær um að berjast gegn sýkingum sem geta hafa verið til staðar án sýnilegra einkenna. Láttu lækninn tafarlaust vita verði vart við einhver einkenni sýkingar.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

- **beinkvillum.** Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð gegn retróveirum geta þróað með sér beinsjúkdóm sem nefnist beindrep (drep í beinvef vegna minnkandi blóðstreymis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum þessa sjúkdóms geta verið lengd samsettrar meðferðar gegn retróveirum, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stirðleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar við hreyfingu. Láttu lækninn vita ef vart verður við eitthvert þessara einkenna.

Beinkvillar (koma fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumskemmda í nýrnapiplum (sjá 4. kafla, Hugsanlegar aukaverkanir). Látið lækninn vita ef þú ert með beinverki eða beinbrot.

Einnig getur verið að tenófóvír tvísóproxíl valdi minnkaðri beinþéttni. Mesta lækkunin á beinþéttni kom fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli samhliða örvuðum próteasahemli.

Á heildina litið eru langtímaáhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á beinbrotum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum óviss.

Látið lækninn vita ef þú veist að þú ert með beinþynningu. Sjúklingar með beinþynningu eru í meiri hættu á beinbrotum.

### Börn og unglingar

- **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á ekki að gefa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.** Notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hjá börnum og unglingum hefur ekki verið rannsökuð.

### Notkun annarra lyfja samhliða Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

#### **Þú mátt ekki nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva með tilteknum lyfjum.**

Þau eru talin upp í *Ekki má nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva* í byrjun 2. kafla. Meðal þeirra eru nokkur algeng lyf og nokkur náttúrulyf, að meðtalinni jóhannesarjurt/jónsmessurinna/hýperísíni (*hypericum perforatum*), sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

**Látið lækninn** eða lyfjafræðing **vita** um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki á heldur að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða neinum þeim lyfjum sem innihalda efavírenz (nema læknirinn hafi ráðlagt það), emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl.

**Láttu lækninn vita** ef þú ert að taka önnur lyf sem geta verið skaðleg fyrir nýrun. Meðal þeirra eru:

- amínóglýkósíð, vankómýcín (lyf við bakteríusýkingum)
- foskarnet, gancíklóvír, cídófóvír (lyf við veirusýkingum)
- amfóterícín B, pentamídín (lyf við sveppasýkingum)
- interleukín-2 (til meðferðar við krabbameini)
- bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs, til að draga úr verkjum í beinum eða vöðvum)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur haft milliverkanir við önnur lyf, meðal annars náttúrulyf svo sem ginkgo biloba. Þetta getur haft áhrif á magn

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða annarra lyfja í blóði. Það getur komið í veg fyrir að lyfin virki sem skyldi eða aukaverkanir geta versnað.

Stundum getur lækurinn þurft að aðlaga skammtinn eða fylgjast með blóðgildum. **Áríðandi er að láta lækurinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka einhver eftirtalinna lyfja:**

- **Lyf sem innihalda dítanósín (við HIV sýkingu):** Ef Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið ásamt lyfjum við veirusýkingum sem innihalda dítanósín getur magn dítanósíns í blóði aukist og dregið getur úr CD4 frumufjölda. Í mjög sjaldgæfum tilfellum var tilkynnt um bólgu í brisi og mjólkursýrublóðsýringu (of mikla mjólkursýru í blóðinu) sem stundum leiddu til dauða, þegar lyf sem innihéldu tenófóvír tvísóproxíl og dítanósín voru tekin samhliða. Lækurinn mun íhuga vandlega hvort þú færð meðferð með lyfjum sem innihalda tenófóvír og dítanósín.
- **Önnur lyf við HIV sýkingu:** Eftirfarandi próteasahemlar: darúnavír, indínavír, lópínavír/rítónavír, rítónavír eða rítónavírstyrkt atazanavír eða saquínavír. Verið getur að lækurinn íhugi að gefa þér annað lyf eða breyta skammti próteasahemlanna. Láttu lækurinn einnig vita ef þú tekur maravírok.
- **Lyf til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólguveiru C:** elbasvír/grazoprevír, glecaprevír/pibrentasvír, sófosbúvír/velpatasvír, sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír.
- **Lyf til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** Atórvastatín, pravastatín, símvastatín. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur dregið úr magni statína í blóðinu. Lækurinn fylgist með kólesterólgildum og verið getur að hann breyti skammtinum af statíni ef með þarf.
- **Lyf til meðferðar við krömpum/flogum (krampastillandi lyf):** Karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur dregið úr magni krampastillandi lyfs í blóðinu. Karbamazepín getur dregið úr magni efavírenz, eins innihaldsefnis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, í blóðinu. Lækurinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað krampastillandi lyf.
- **Lyf til meðferðar við bakteríusýkingum,** að meðtalinni berkla og alnæmistengdri mycobacterium avium complex: Klarítrómýcín, rífabútín, rífampícín. Verið getur að lækurinn þurfi að íhuga skammtabreytingu eða gefa þér annað sýklalyf. Auk þess getur verið að lækurinn íhugi að gefa þér aukaskammt af efavírenzi til meðferðar á HIV sýkingunni.
- **Lyf til meðferðar við sveppasýkingum (sveppalyf):** Ítrakónazól eða posakónazól. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur dregið úr magni ítrakónazóls eða posakónazóls í blóði. Lækurinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað sveppalyf.
- **Lyf til meðferðar við malaríu:** Atovaquone/proguanil eða artemeter/lumefantrín. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur dregið úr magni atovaquones/proguanils eða artemeter/lumefantrín í blóði.
- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvörn á formi stungulyfs (t.d. Depo-Provera) eða vefjalyf (t.d. Implanon):** Þú þarft einnig að nota örugga getnaðarvörn án hormóna (sjá *Meðganga og brjóstagjöf*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kann að draga úr virkni getnaðarvarnarlyfs með hormónum. Þungun hefur orðið hjá konum sem tóku efavírenz, virkt innihaldsefni Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, meðan þær notuðu vefjalyf, þó ekki hafi verið staðfest að efavírenz meðferðin sé orsök fyrir því að getnaðarvörn hafi brugðist.
- **Sertralín,** lyf til meðferðar við þunglyndi, þar sem lækurinn getur þurft að breyta sertralínskammtinum.
- **Búprópíon,** lyf til meðferðar við þunglyndi eða til þess að auðvelda þér að hætta að reykja, þar sem lækurinn getur þurft að breyta búprópíónskammtinum.
- **Díltíazem eða svipuð lyf (sem nefnast kalsíumgangalokar):** Þegar þú ferð að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gæti lækurinn þurft að aðlaga skammtinn á kalsíumgangalokanum.
- **Lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra (einnig nefnd ónæmisbælandi lyf) svo sem ciklósporín, sírólímus eða takrólímus.** Þegar notkun

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er hafin eða henni hætt mun lækningin hafa náði eftirlit með blóðvökvaþéttni ónæmisbælandi lyfsins og hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammta.

- **Warfarín eða asenókúmaról** (lyf til að draga úr blóðsegamyndun): Lækningin gæti þurft að aðlaga skammtinn af warfaríni eða asenókúmaróli.
- **Ginkgo biloba** (náttúrulyf).
- **Metamízól**, lyf til meðferðar við verkjum og hita.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

**Konur mega ekki verða þungaðar meðan á meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stendur og í 12 vikur þar á eftir.** Lækningin getur krafist þess að þú farir í þungunarpróf til að tryggja að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hefst.

**Ef þú gætir orðið þunguð meðan þú færð Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva** verður þú að nota örugga getnaðarvörn án hormóna (t.d. verju) ásamt annars konar getnaðarvörn svo sem getnaðarvarnartöflum eða öðrum getnaðarvarnarlyfjum með hormónum (t.d. vefjalyf, stungulyf). Efavirenz, eitt af virku innihaldsefnum í Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, getur orðið eftir í blóðinu um hríð eftir að meðferð hefur verið stöðvuð. Því áttu að halda áfram að nota framangreindar getnaðarvarnar í 12 vikur eftir að þú ert hætt að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

**Láttu lækningin vita tafarlaust ef þú ert þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð.** Ef þú ert barnshafandi áttu ekki að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nema þú og lækningin ákveðið að þess sé augljóslega þörf.

Vart hefur orðið við alvarlega fæðingargalla á fósturum dýra og ungbarna kvenna sem fengu efavirenz á meðgöngu.

Leitið ráða hjá lækningum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Ef þú hefur tekið Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á meðgöngu getur lækningin óskað eftir reglulegum blóðrannsóknnum og öðrum rannsóknnum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan af aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stendur. Bæði HIV og virk innihaldsefni Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva geta borist með brjóstamjólk og valdið alvarlegum skaða á ungbarninu.

### **Akstur og notkun véla**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur valdið sundli/svima, skertri einbeitingu og sljóleika.** Akið ekki og notið hvorki tæki né vélar ef þessi áhrif gera vart við sig.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

Notið lyfið alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningum eða lyfjafræðingi.

**Ráðlagður skammtur er:**

Ein tafla á dag til inntöku. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á að nota á fastandi maga (sem venjulega er skilgreint sem 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð) helst fyrir svefn að kvöldi. Það getur dregið úr óþægindum sumra aukaverkana (t.d. sundli/svima, sljóleika). Gleypa á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva í heilu lagi með vatni.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva verður að nota á hverjum degi.

Ef lækurinn ákveður að stöðva notkun einhverra innihaldsefna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur verið að þú fáið efavirenz, emtricitabín og/eða tenofóvír tvísóproxíl hvert í sínu lagi eða með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV sýkingunni.

**Að fjarlægja barnaöryggislok**

Lyfjaglasíð er opnað með því að þrýsta barnaöryggislokinu niður og snúa því rangsælis.

**Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú notar of margar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva töflur fyrir slysi áttu hugsanlega frekar hættu á að fá aukaverkanir af lyfinu (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Ráðfærðu þig við lækinn eða næsta sjúkrahús (neyðarmóttöku). Hafðu töfluglasíð með þér svo þú eigir auðvelt með að lýsa því sem þú tókst.

**Ef gleymist að taka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

Áríðandi er að gleyma ekki að taka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skammt.

**Ef þú gleymir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skammti og innan við 12 klst. eru frá þeim tíma sem þú tekur það vanalega inn áttu að nota hann um leið og þú manst eftir og nota síðan næsta skammt á venjulegum tíma.**

**Ef það er stutt (minna en 12 klst.) fram að næsta skammti á þó ekki að nota skammtinn sem gleymdist.** Bíddu með að taka næsta skammt fram að venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að nota.

**Ef þú kastar upp töflunni (innan 1 klst. eftir töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva) áttu að nota aðra töflu.** Ekki bíða eftir að komið sé að næsta skammti. Ekki er þörf á að nota aðra töflu ef kastað er upp seinna en 1 klst. eftir að Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið.

**Ef hætt er að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

**Ekki hætta að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva án þess að tala við lækinn.** Ef þú hættir að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva getur það haft alvarleg áhrif á svörun við frekari meðferð. Ef notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er hætt áttu að hafa samband við lækinn áður en þú ferð aftur að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva töflur. Verið getur að lækurinn íhugi að gefa þér innihaldsefni Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva í sitt hvoru lagi ef vandkvæði koma upp eða aðlaga þarf skammt.

**Þegar birgðir þínar af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eru orðnar litlar** skaltu fá meira hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög áríðandi því veirumagníð getur aukist ef notkun lyfsins er stöðvuð, jafnvel í stuttan tíma. Þá getur orðið erfiðara að meðhöndla veiruna.

**Ef þú ert bæði með HIV sýkingu og lifrabólgu B** er sérlega áríðandi að stöðva ekki

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva meðferðina nema tala við lækinn fyrst. Hjá sumum sjúklingum hafa blóðrannsóknir eða einkenni gefið vísendingar um að lifrabólgan hafi versnað eftir að hætt hefur verið að nota emtricitabín eða tenofóvír tvísóproxíl (tvö af þremur virkum innihaldsefnum Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Ef töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er hætt getur verið að lækurinn mæli með því að hafin sé á ný meðferð gegn lifrabólgu B. Þú getur þurft að fara í blóðrannsóknir í 4 mánuði eftir að

meðferð er hætt til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versunar lifrabólgu en það getur verið lífshættulegt.

Láttu lækinn strax vita um ný eða óvenjuleg einkenni eftir að meðferð er hætt, einkum einkenni sem þú tengir lifrabólgu B sýkingu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: láttu lækinn vita tafarlaust

- **Mjólkursýrublóðsýring** (of mikil mjólkursýra í blóði) er **mjög sjaldgæf** (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum) en alvarleg aukaverkun og getur verið lífshættuleg. Eftirfarandi aukaverkanir geta verið merki um mjólkursýrublóðsýringu:
  - djúp, hröð öndun
  - þreyta
  - ógleði, uppköst og kviðverkur

#### Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú heldur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu.

#### Aðrar hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum húðviðbrögðum (Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt, sjá kafla 2)
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi
- reiði, sjálfsvígshugsanir, undarlegar hugsanir, ofsóknarkennd, óskýrar hugsanir, skapsveiflur, sjá og heyra eitthvað sem er ekki raunverulegt (ofskynjanir), sjálfsvígstilraunir, persónuleikabreyting (geðrof), geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingar verða hreyfingarlausir og mállausir í ákveðinn tíma)
- verkur í kvið (maga) vegna brisbólgu
- minnisleysi, rugl, köst (flog), samhengislaust tal, skjálfti
- gula í húð eða augum, kláði, eða verkur í kviðarholi (maga) vegna bólginnar lifrar
- skemmdir í nýrnapiplum

Geðrænar aukaverkanir auk þeirra sem taldar eru upp að framan eru hugvillur, hugsýki. Sumir sjúklingar hafa tekið eigið líf. Þessi vandamál virðast algengari hjá þeim sem eiga sér sögu um geðsjúkdóma. Láttu lækinn alltaf tafarlaust vita ef þú hefur þessi einkenni.

Aukaverkanir á lifur: Ef þú ert einnig sýkt/ur af lifrabólgu B vírus, mátt þú búast við versnun á lifrabólgunni eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 3).

Eftirfarandi aukaverkanir eru **mjög sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):



- lifrabílan sem stundum leiðir til dauða eða lifrarígræðslu. Flest tilvik komu fram hjá sjúklingum sem þegar voru með lifrarsjúkdóm, en tilkynnt var um nokkur tilvik hjá sjúklingum sem ekki voru með lifrarsjúkdóm fyrir.
- bólga í nýrum, mikil þvaglát og þorsti
- bakverkur vegna nýrnasjúkdóma, að meðtalinni nýrnabilun. Verið getur að lækjinn taki blóðsýni til að athuga hvort nýrnastarfsemi sé eðlileg.
- mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum) sem getur orðið vegna skemmda í nýrnarípílufrumum
- fitulífur

**Ef þú telur að þú sért með einhverja af þessum alvarlegu aukaverkunum skaltu ræða við lækjinn.**

### Algengustu aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **mjög algengar** (þær kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af 10 sjúklingum):

- sundl, höfuðverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- útbrot (að meðtöldum rauðum dílum eða blettum stundum samfara blöðrum og þrota í húð) sem geta verið ofnæmisviðbrögð
- þróttleysi

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað fosfat í blóði
- hækkuð gildi kreatín kínasa í blóði sem getur valdið verkjum og slappleika í vöðvum

### Aðrar hugsanlegar verkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru **algengar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af 10 sjúklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- samhæfingar- og jafnvægestruflanir
- kvíði eða þunglyndi
- svefnörðugleikar, óeðlilegir draumar, einbeitingarerfiðleikar, sljóleiki
- verkir, kvíðverkir
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir, tilfinning um þenslu í kvíð, vindgangur
- lystarleysi
- þreyta
- kláði
- breytingar á húðlit með dekkri húðblettum sem oft verður fyrst vart á höndum og iljum

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- lítinn fjöldi hvíttra blóðkorna (fækkun hvíttra blóðkorna getur gert þig næmari fyrir sýkingum)
- vandamál í lifur og brisi
- aukning á fitusýrum (þríglýseríðum), bilirúbíni eða sykurildum í blóði

Eftirfarandi aukaverkanir eru **sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- niðurbrot vöðva, verkir eða slappleiki í vöðvum
- blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna)
- sundl eða svimi, ýl, suð eða önnur viðvarandi hljóð í eyrum
- þokusýn
- hrollur
- brjóstastækkun hjá körlum
- minnkuð kynhvöt
- andlitsroði

- munnþurrkur
- aukin matarlyst

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað kalíum í blóði
- aukið kreatínín í blóði
- prótein í þvagi
- aukið kólesteról í blóði

Niðurbrot vöðva, mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum), vöðvaverkir, slappleiki í vöðvum og minnkað kalíum og fosfat í blóði geta komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum.

Eftirfarandi aukaverkanir eru **mjög sjaldgæfar** (þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- útbrot á húð með kláða vegna viðbragða við sólarljósi

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á lyfjaglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Notist innan 30 daga frá fyrstu opnun. Engin sérstök geymslukilyrði eru fyrir lyfið hvað varðar hita. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur

- Virku innihaldsefni eru efavirenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl. Hver filmuhúðuð Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tafla inniheldur 600 mg af efavirenzi, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli.
- Önnur innihaldsefni í töflunni eru örkristallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, hýprólósi, natríumlárílsúlfat, magnesíumsterat, vatnsfí kísilkvoða, talkúm.
- Önnur innihaldsefni í filmuhúðinni eru pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól, talkúm, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og pakkingastærðir

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmuhúðaðar töflur eru bleikar, sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er fánlegt í

lyfjaglösom með 30 töflum (inniheldur kísilgel þurrkpoka sem þarf að geyma í lyfjaglasinu til að verja töflurnar). Rakadræga kísilgel þurrkpokinn er í sérstöku hylki og það má ekki gleypa.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar:

Ytri askja sem inniheldur 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri askja sem inniheldur 3 lyfjaglös með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Lyfjaglasíð er opnað með því að þrýsta barnaöryggislokinu niður og snúa því rangsælis.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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, k.s.  
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

#### **Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@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, k.s.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

#### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

#### **Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@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: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
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

**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: +4 021 304 7597  
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, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.