

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och tenofovirdisoproxilfosfat motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil.

Hjälpämne med känd effekt: varje filmdragerad tablett innehåller maximalt 10,96 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, oval, bikonvex filmdragerad tablett med dimensioner om cirka 20,0 x 10,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Data som stödjer behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i kombination med andra antiretrovirala läkemedel saknas.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva är en tablett som tas oralt en gång dagligen.

Om en patient missar en dos av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, skall patienten ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar

en dos av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, skall patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

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

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

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

Vid behov att avsluta behandling med någon av komponenterna i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva eller då dosanpassning krävs, finns de enskilda komponenterna av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil tillgängliga. Se respektive produktresumé.

Om behandlingen med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva avslutas, bör man tänka på den långa halveringstiden för efavirenz (se avsnitt 5.2) samt lång intracellulär halveringstid för tenofovir och emtricitabin. På grund av att dessa parametrar varierar från patient till patient och risk för resistensutveckling, bör hiv-behandlingsriktlinjer konsulteras och orsaken till utsättandet av läkemedlet beaktas.

Dosanpassning

Om Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan man överväga att ge ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva bör ges med försiktighet till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva tabletter skall sväljas hela tillsammans med vatten, en gång dagligen.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Samtidig administrering med elbasvir/grazoprevir på grund av de förväntat signifikant minskade plasmakoncentrationerna av elbasvir och grazoprevir. Denna effekt beror på induktion av CYP3A4 eller P-gp från efavirenz och kan leda till förlust av terapeutisk effekt av elbasvir/grazoprevir (se avsnitt 4.5).

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

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

Administrering till patienter med:

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

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

Dessa läkemedel inkluderar:

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

- metadon (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med andra läkemedel

Som en fast doskombination ska inte Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ges samtidigt med andra läkemedel innehållande de ingående komponenterna emtricitabin eller tenofovirdisoproxil.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). Beroende på likheter med emtricitabin ska Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva inte ges samtidigt med andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5).

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska inte ges samtidigt med adefovir dipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

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

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

Data saknas gällande säkerhet och effekt av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

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

Byte från en PI-baserad antiretroviral behandling

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

Opportunistiska infektioner

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

Överföring av hiv

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

Effekt av föda

Administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

Leversjukdom

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxils farmakokinetik, säkerhet och effekt hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av omfattande CYP-medierad metabolism av efavirenz måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Labtester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

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

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

Leverpåverkan

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

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

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

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

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

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

QTc-förlängning

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

Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar löpa större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I

synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar, psykosliknande beteende och katatoni. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådaskontaktas sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömkärlighet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier. Yrsel har också observerats i kliniska studier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Huvudvärk har rapporterats i kliniska studier med emtricitabin (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Patienterna bör informeras att om dessa uppträder är det sannolikt att en förbättring av dessa vanliga symtom sker vid fortsatt behandling. De förutsäger inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall

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

Nedsatt njurfunktion

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva rekommenderas inte för patienter med måttlig till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion behöver dosjustering av emtricitabin och tenofoviridisoproxil, som inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2). Användning av

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Om samtidig användning med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och något nefrotoxiskt läkemedel (t ex aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir, interleukin-2) är oundvikligt, bör njurfunktionen övervakas en gång i veckan (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min hos patienter som får Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva, bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Eftersom Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Zentiva är en kombinationsprodukt och dosintervallet för de enskilda komponenterna inte kan justeras, måste behandlingen med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva avbrytas hos patienter som har en bekräftad kreatininclearancesänkning till < 50 ml/min eller serumfosfatsänkning till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Då det indikeras att man bör avbryta behandlingen med någon av komponenterna i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva eller då dosjusteringar krävs, finns de enskilda komponenterna efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil tillgängliga.

Effekter på skelettet

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

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

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

Hudreaktioner

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

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana

neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekros

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

Patienter med hiv-1 mutationsstammar

Behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör undvikas hos patienter som har hiv-1-stammar med K65R, M184V/I eller K103N-mutationen (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Äldre

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva är en fast kombinationsprodukt ska den inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller komponenterna emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). På grund av likheter med emtricitabin, ska Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva inte ges tillsammans med andra cytidinanaloger, såsom lamivudin. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva ska inte ges samtidigt med adefovir dipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid.

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som metaboliseras via dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz

kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, men hämning har också observerats *in vitro* och nettoeffekten av samtidig administrering med substrat för dessa enzymer är inte fastställd (se avsnitt 5.2).

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

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

Cannabinoidtestinteraktion

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

Kontraindikationer vid samtidig användning

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

Elbasvir/grazoprevir

Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat eftersom det kan leda till förlust av virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir (se avsnitt 4.3 och tabell 1).

Vorikonazol

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

Johannesört (Hypericum perforatum)

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

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

Samtidig behandling rekommenderas inte

Atanzavir/ritonavir

Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera samtidig administrering av atanzavir/ritonavir och efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Därmed kan inte samtidig

administrering av atazanavir/ritonavir och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva rekommenderas (se tabell 1).

Didanosin

Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Sofosbuvir/velpatasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

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

Man bör undvika att behandla med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva om patienten samtidigt får eller nyligen genomgått behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel är, men begränsas inte till, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

Andra interaktioner

Interaktioner mellan komponenterna i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och andra läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som “↑”, minskning som “↓”, oförändrat som “↔”, två gånger dagligen som “b.i.d.”, en gång dagligen som “q.d.” och en gång var åttonde timme som “q8h”). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parentes.

Tabell 1: Interaktioner mellan komponenterna i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Virushämmande medel mot hiv		
Proteashämmare		
Atazanavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10) Samtidig administrering med atazanavir/ritonavir och tenofovir ledde till en ökad exponering för tenofovir. Högre koncentrationer av tenofovir skulle kunna förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<p>Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alla administrerade tillsammans med föda)</p> <p>Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alla administrerade tillsammans med föda)</p>	<p>Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 % till ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 till ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 till ↓ 51)</p> <p>Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔**/** (↓ 10 % till ↑ 26 %) C_{max}: ↔**/** (↓ 5 % till ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %**/** (↓ 16 till ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C_{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse.</p> <p>Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte.</p>	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
<p>Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>* lägre än rekommenderade doser. Liknande fynd förväntas med rekommenderade doser.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 %</p> <p>(CYP3A4-induktion)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (CYP3A4-hämning)</p>	<p>Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan leda till suboptimalt C_{min} för darunavir. Om Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva används i kombination med darunavir/ritonavir, ska behandlingen med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>* lägre än rekommenderad dos</p>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %</p>	<p>Darunavir/ritonavir skall användas med försiktighet i kombination med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva. Se raden för ritonavir nedan. Övervakning av njurfunktion kan vara indicerad, särskilt hos patienter med bakomliggande systemisk eller renal sjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska läkemedel.</p>
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats. Med tanke på de olika eliminationsvägarna, är ingen interaktion att förvänta.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva och fosamprenavir/ritonavir kan administreras tillsammans utan dosjustering. Se raden för ritonavir nedan.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 till ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 %</p> <p>En liknande minskning av indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg q8h gavs tillsammans med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion) För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir nedan.</p>	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för indinavir givet tillsammans med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Då den kliniska betydelsen av minskade koncentrationer av indinavir inte har visats, bör vikten av de observerade farmakokinetiska interaktionerna tas i beaktande när man väljer en behandling som innehåller både efavirenz, en komponent i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva, och indinavir.
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Indinavir/tenofoviridisoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66)</p> <p>Högre koncentration av tenofovir skulle kunna öka risken för tenofovirassocierade biverkningar, inklusive njursjukdomar.</p>	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för lopinavir/ritonavir givet tillsammans med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva rekommenderas inte.
<p>Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Väsentlig minskning av exponeringen av lopinavir, vilket gör det nödvändigt att dosjustera lopinavir/ritonavir. När efavirenz och två NRTI gavs i kombination med 533/133 mg lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) två gånger dagligen, resulterade detta i liknande plasmakoncentrationer av lopinavir som lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz (historiska data).</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40 %</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz. Dosen av lopinavir/ritonavir måste justeras vid samtidig administrering av efavirenz. För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir nedan.</p>	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: Morgon AUC: ↑ 18 % (↑ 6 till ↑ 33) Kväll AUC: ↔ Morgon C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 till ↑ 38) Kväll C_{max}: ↔ Morgon C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 till ↑ 86) Kväll C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 till ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 till ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 till ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 till ↑ 46) (hämning av CYP-medierad oxidativ metabolism)</p> <p>När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen, tolererades inte kombinationen väl (t ex inträffade yrsel, illamående, parastesi och gav förhöjda leverenzymmer). Det finns inte tillräckligt med data avseende toleransen av efavirenz och lågdosritonavir (100 mg, en eller två gånger dagligen).</p>	Samtidig administrering av ritonavir vid doser om 600 mg och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva rekommenderas inte. Vid användning av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva med lågdosritonavir bör det tas i beaktande att det finns en möjlighet att incidensen av efavirenzassocierade biverkningar ökar pga eventuella farmakodynamiska interaktioner.
Ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Ritonavir/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir ovan.	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för saquinavir/ritonavir givet tillsammans med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.
Saquinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil	Det fanns inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner när tenofovirdisoproxil administrerades samtidigt med ritonavir förstärkt saquinavir.	Samtidig administrering av saquinavir/ritonavir och Efavirenz/Emtricitabin/

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Saquinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Tenofovirdisoproxil Zentiva rekommenderas inte. Användning av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva i kombination med saquinavir som enda proteashämmare rekommenderas inte.
CCR5-antagonist		
Maraviroc/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	Se produktresumé för läkemedel som innehåller maraviroc.
Maraviroc/tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	
Maraviroc/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Integrashämmare		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkeldos/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och raltegravir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Raltegravir/tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (interaktionsmekanismen är inte känd) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegravir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
NRTI och NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och NRTI annat än för lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxil. Kliniskt signifikanta interaktioner har inte påvisats och är inte att förvänta eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de konkurrerar om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar.	På grund av likheten mellan lamivudin och emtricitabin, en komponent i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, ska Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva inte ges samtidigt med lamivudin (se avsnitt 4.4).
NNRTI/efavirenz	Interaktionen har inte studerats.	Eftersom användning av två NNRTI inte visats vara fördelaktig vad gäller effekt och säkerhet, rekommenderas inte samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och en annan NNRTI.
Didanosin/tenofovir disoproxil	Samtidig administrering med tenofovirdisoproxil och didanosin gav en 40-60 %-ig ökning av systematisk exponering för didanosin vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktosacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering med tenofovirdisoproxil och didanosin 400 mg dagligen har associerats med en signifikant minskning av antalet CD4-celler, möjligen pga en intracellulär interaktion vilken ökar fosforylerat (aktivt) didanosin. En minskad dos om 250 mg didanosin som samtidigt administrerades med tenofovirdisoproxil associerades med rapporter om hög andel virologisk svikt för flera av de testade kombinationerna.	Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva med didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Didanosin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats.	
Didanosin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Virushämmande medel mot hepatit C		
Elbasvir/grazoprevir + efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4- eller P-gp-induktion – påverkan på elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4- eller P-gp-induktion – påverkan på grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat eftersom det kan leda till förlust av virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir. Denna förlust beror på signifikanta minskningar av plasmakoncentrationer av elbasvir/grazoprevir orsakade av induktion av CYP3A4 eller P-gp. Se produktresumén för elbasvir/grazoprevir för mer information.
Boceprevir/efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C_{max}: ↔ 8 % C_{min}: ↓ 44 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C_{max}: ↔ 11 % (CYP3A-induktion – påverkan på boceprevir) *0-8 timmar</p> <p>Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten.</p>	Dalkoncentrationer av boceprevir i plasma minskade vid samtidig administrering av efavirenz, en komponent i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva. Det kliniska resultatet av den här observerade minskningen av boceprevirs dalkoncentrationer har inte utvärderats direkt.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/24 5 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310071: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 till ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 till ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 till ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 till ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 till ↑ 143)</p>	Samtidig administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir och voxilaprevir. Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Interaktion har endast studerats med sofosbuvir/velpatasvir.</p> <p><i>Förväntad:</i> Voxilaprevir: ↓</p>	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/24 5 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10)</p> <p>GS-3310071: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och sofosbuvir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Simeprevir/efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 till ↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 46 till ↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (↓ 88 till ↓ 92)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten. (CYP3A4-induktion)</p>	Samtidig administrering av simeprevir med efavirenz, en komponent i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, resulterade i signifikant sänkta plasmakoncentrationer av simeprevir på grund av CYP3A-induktion av efavirenz, vilket kan resultera i förlust av simeprevirs terapeutiska effekt. Samtidig administrering av simeprevir och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Simeprevir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom simeprevir och emtricitabin elimineras via olika vägar.	
Simeprevir/tenofovirdisoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ingen effekt (↔) motsvarar en ≤ 20 % minskning i uppskattat medelvärde av kvoten eller ≤ 25 % ökning i uppskattat medelvärde av kvoten.	
Antibiotika		
Klaritromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 till ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 till ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 till ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 till ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Hos icke-infekterade frivilliga utvecklade 46 % utslag när de erhöll efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåer för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Andra makrolidantibiotika, såsom erytromycin, har inte studerats tillsammans med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.
Klaritromycin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Klaritromycin/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Läkemedel mot mykobakterier		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 till ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 till ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 till ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen av rifabutin bör höjas med 50 % vid administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva. Man bör överväga att dubbla rifabutindosen vid behandlingar där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2).
Rifabutin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rifabutin/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 till ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) (CYP3A4 and CYP2B6 -induktion)	Vid samtidig behandling med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva och rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz ge en exponering liknande en daglig dos efavirenz på 600 mg vid användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering av rifampicin rekommenderas vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva.
Rifampicin/tenofoviridisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Antimykotika		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 till ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 till ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 till ↓ 58) (minskning av koncentrationerna av itrakonazol: CYP3A4-induktion)</p> <p>Hydroxyittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 till ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 till ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 till ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Eftersom ingen dosrekommendation kan ges för itrakonazol när det används med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva bör en alternativ antimykotisk behandling övervägas.
Itrakonazol/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Itrakonazol/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G-induktion)	Samtidig administrering av posakonazol och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska undvikas om inte nyttan för patienten uppväger risken.
Posakonazol/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 %</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism)</p> <p>Samtidig administrering av standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)</p>	Eftersom Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva är en fast doskombinationsprodukt, kan inte efavirensdosen ändras, och därmed ska inte vorikonazol och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva administreras samtidigt.
Vorikonazol/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Antimalariamedel		
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser om 4 tabletter vardera under 3 dagar/600 mg q.d.)	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 %</p> <p>Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (CYP3A4-induktion)</p>	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i försämrad antimalariaeffekt, rekommenderas försiktighet när Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva administreras samtidigt med artemeter/lumefantrin-tabletter.
Artemether/lumefantrin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Artemeter/lumefantrin/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/efavirenz (250/100 mg enkeldos/600 mg q.d.)	<p>Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 till ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 till ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 till ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	Samtidig administrering av atovakvon/proguanil med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska undvikas.
Atovakvon och proguanilhydroklorid/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTI-KONVULSIVA LÄKEMEDEL		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 till ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 till ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 till ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 till ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 till ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 till ↓ 53) (minskning av koncentrationen av karbamazepin: CYP3A4-induktion; minskning av koncentrationen av efavirenz: CYP3A4 och CYP2B6-induktion). Samtidig administrering av högre doser av efavirenz eller karbamazepin har inte studerats.	Dosrekommendation för användning av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva tillsammans med karbamazepin kan inte ges. Ett alternativt antikonvulsivt läkemedel bör övervägas. Plasma-koncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
Karbamazepin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Karbamazepin/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Fenytoin, fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil har inte studerats. För efavirenz finns en risk för minskning eller ökning av plasmakoncentrationen för fenytoin, fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer.	När Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva administreras tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP-isozymer, bör plasmakoncentrationer av antikonvulsiva medel följas regelbundet.
Valproinsyra/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz. Begränsade data tyder på att Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva inte har någon kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för valproinsyra.	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och valproinsyra kan administreras tillsammans utan dosjustering. Patienter ska övervakas med avseende på kontroll av epileptiska anfall.
Valproinsyra/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Valproinsyra/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Vigabatin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatin och gabapentin uteslutande elimineras oförändrade i urinen. Det är därmed osannolikt att de konkurrerar om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar som efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva och vigabatin eller gabapentin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Vigabatin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vigabatin/tenofoviridisoproxil Gabapentin/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Efavirenz kan höja eller sänka plasmakoncentrationer och förstärka eller försvaga effekter av warfarin eller acenokumarol.	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva kan dosjustering av warfarin eller acenokumarol krävas.
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 till ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 till ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 till ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 till ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva bör dosökningarna av sertralin anpassas efter kliniskt svar.
Sertralin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Sertralin/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva och paroxetin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Paroxetin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Paroxetin/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör en liknande avsaknad av interaktion föreligga för fluoxetin.	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva och fluoxetin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Fluoxetin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Norepinefrin- och dopaminåterupptagshämmare		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkeldos (fördröjd frisättning)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 till ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 47) Hydroxibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 till ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Ökningar av bupropion ska anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen av bupropion ska inte överskridas. Ingen dosanpassning krävs för efavirenz.
Bupropion/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Bupropion/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
Kalciumkanalblockerare		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 till ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 till ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 till ↓ 75)</p> <p>Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 till ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 till ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 till ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 till ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 till ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 till ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av de farmakokinetiska parametrarna för efavirenz anses inte vara kliniskt signifikanta.</p>	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva bör dosjustering av diltiazem anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem).
Diltiazem/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Diltiazem/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Verapamil, felodipin, nifedipin och nikardipin	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil har inte studerats. När efavirenz administreras tillsammans med en kalciumkanalblockerare som utgör ett substrat för CYP3A4-enzym, finns en risk för sänkta plasmakoncentrationer av kalciumkanalblockeraren.	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva bör dosjustering av kalciumkanalblockeraren anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för kalciumkanalblockeraren).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
LIPIDSÄNKANDE LÄKEMEDEL		
HMG Co-A reductashämmare		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 till ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 till ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 till ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 till ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 till ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 till ↓ 51)</p> <p>Totalt aktiva HMG Co-A reductashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 till ↓ 26)</p>	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (se produktresumé för atorvastatin).
Atorvastatin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atorvastatin/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 till ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 till ↑ 12)	
Pravastatin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (se produktresumé för pravastatin).
Pravastatin/tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 till ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 till ↓ 79)</p> <p>Simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 till ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 till ↓ 58)</p> <p>Totalt aktiva HMG Co-A reductashämmare: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 till ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 till ↓ 78) (CYP3A4-induktion)</p> <p>Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC eller C_{max} värden.</p>	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (se produktresumé för simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Simvastatin/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras till stor del oförändrat via faeces, således förväntas ingen interaktion med efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva och rosuvastatin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Rosuvastatin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Perorala: Etinylöstradiol+norgestimater/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 till ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 till ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) Efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa effekter är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception skall användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etinylöstradiol/tenofovirdisoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimater/etinylöstradiol/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Injektion: Depomedroxioprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkeldos DMPA)	I en 3-månaders interaktionsstudie konstaterades inga signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna för MPA mellan försökspersoner som fick efavirenz-innehållande antiretroviral behandling och försökspersoner som inte fick antiretroviral behandling. Andra provare erhöll liknande resultat, även om plasmanivåerna av MPA varierade mer i den andra studien. I båda studierna låg plasmaprogesteron kvar på låga nivåer hos försökspersoner som fick efavirenz och DMPA, vilket överensstämmer med ovulationshämning.	På grund av den begränsade information som finns tillgänglig skall en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
DMPA/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
DMPA/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Minskad exponering för etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter godkännandet har det kommit enstaka rapporter om utebliven antikonception med etonogestrel hos patienter som exponerats för efavirenz.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception skall användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etonogestrel/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
IMMUNSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Immunsuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaktionen har inte studerats. ↓ exponering av immunsuppressiva läkemedel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunsuppressiva läkemedel förväntas inte påverka exponeringen för efavirenz.	Dosjustering av det immunsuppressiva läkemedlet kan krävas. Täta kontroller av koncentrationer av det immunsuppressiva läkemedlet under minst två veckor (tills stabila koncentrationer har uppnåtts) rekommenderas vid inrespektive utsättande av behandling med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva.
Takrolimus/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovirdisoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidens intervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
OPIOIDER		
Metadon/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 till ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 till ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med hiv-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig administrering av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen höjdes i genomsnitt med 22 % för att lindra abstinenssymtomen.	Samtidig användning med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska undvikas på grund av risken för QTc-förlängning (se avsnitt 4.3).
Metadon/tenofovirdisoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Methadon/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant interaktion.	Trots den minskade exponeringen av buprenorfin uppvisade ingen patient abstinenssymtom. Dosjustering av buprenorfin kanske inte är nödvändig vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva.
Buprenorfin/naloxon/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Buprenorfin/naloxon/tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

¹ Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

Studier gjorda med andra läkemedel

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor (se nedan och avsnitt 5.3)

Kvinnor som tar Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska undvika att bli gravida. Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva sätts in.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Graviditet

Efavirenz

Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrördefekt, inklusive meningomyelocel, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrördefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den gemensamma nämnaren är inte känd. Eftersom neuralrördefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

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

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

Emtricitabin och tenofovirdisoproxil

En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofovirdisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil har studerats hos 460 patienter antingen i form av den fasta kombinationstabletten innehållande efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (studie AI266073) eller i form av var och en av komponenterna (studie GS-01-934). Biverkningarna överensstämde generellt med dem som sågs i tidigare studier med de enskilda komponenterna. De oftast rapporterade biverkningarna med åtminstone möjligt samband med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter som behandlades i upp till 48 veckor i studie AI266073 var psykiska störningar (16 %), störningar i centrala och perifera nervsystemet (13 %) och störningar i magtarmkanalen (7 %).

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

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

Utsättning av behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit (se avsnitt 4.4). Administrering av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Förteckning över biverkningar i tabellform

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

Biverkningar associerade med användning av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil:

Biverkningar med åtminstone möjligt samband med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil som rapporterades i studie AI266073 (över 48 veckor; n=203) och som inte har associerats med någon av de enskilda komponenterna i kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil var:

Vanliga: - anorexi
Mindre vanliga: - muntorrhet

- osammanhängande tal
- ökad aptit
- minskad sexualdrift
- myalgi

Tabell 2: Biverkningar associerade med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil listade efter den komponent/de komponenter till vilka biverkningarna kan hänföras

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
Blood and lymphatic system disorders:			
Vanliga		neutropeni	
Mindre vanliga		anemia ¹	
Immunsystemet:			
Vanliga		allergisk reaktion	
Mindre vanliga	hypersensitivitet		
Metabolism och nutrition:			
Mycket vanliga			hypofosfataemi ²
Vanliga	hypertriglyceridemi ³	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga	hyperkolesterolemi ³		hypokalemi ²
Sällsynta			Laktacidosis
Psykiska störningar:			
Vanliga	depression (svåra hos 1,6 %) ³ , oro ³ , onormala drömmar ³ , insomnia ³	onormala drömmar, insomnia	
Mindre vanliga	suicidförsök ³ , suicidföreställningar ³ , psykos ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallucinationer ³ , euforiskt humör ³ , påverkad labilitet ³ , förvirrat tillstånd ³ , aggression ³ , katatoni ³		
Sällsynta	självmord ^{3,4} , inbillning ^{3,4} , neuros ^{3,4}		
Centrala och perifera nervsystemet:			
Mycket vanliga		huvudvärk	yrsel
Vanliga	cerebellära koordinations och balansstörningar ³ , somnolens (2,0 %) ³ , huvudvärk (5,7 %) ³ , störd uppmärksamhet (3,6 %) ³ , yrsel (8,5 %) ³	yrsel	huvudvärk
Mindre vanliga	konvulsioner ³ , amnesi ³ , onormalt tänkande ³ , ataxi ³ , onormal koordination ³ , agitation ³ , tremor		
Ögon:			
Mindre vanliga	dimsyn		
Öron och balansorgan:			
Mindre vanliga	tinnitus, vertigo		
Blodkärl:			
Mindre vanliga	vallningar		

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
Magtarmkanalen:			
Mycket vanliga		diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, illamående	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga	pankreatit		pankreatit
Lever och gallvägar:			
Vanliga	förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT), förhöjt alaninamino-transferas (ALAT), förhöjt gammaglutamyltransferas (GT)	förhöjt serum-AST och/eller förhöjt serum-ALT, hyperbilirubinemi	Förhöjda transaminaser
Mindre vanliga	akut hepatit		
Sällsynta	leversvikt ^{3,4}		leversteatos, hepatit
Hud och subkutan vävnad:			
Mycket vanliga	utslag (måttligt-svårt, 11,6 %, alla grader, 18 %) ³		utslag
Vanliga	klåda	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, utslag, klåda, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) ¹	
Mindre vanliga	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme ³ , svåra utslag (< 1 %)	angioödem ⁴	
Sällsynta	fotoallergisk dermatit		angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv:			
Mycket vanliga		förhöjt kreatinkinase	
Mindre vanliga			rabdomyolys ² , muskelsvaghet ²
Sällsynta			osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{2,4} , myopati ²
Njurar och urinvägar			
Mindre vanliga			förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
Sällsynta			njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ⁴ , nefrogen diabetes insipidus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:			
Mindre vanliga	gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:			
Mycket vanliga			asteni
Vanliga	trötthet	smärta, asteni	

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

² Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

³ Se avsnitt 4.8 Beskrivning av valda biverkningar för mer information.

⁴ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för antingen efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som behandlades med efavirenz i kliniska studier (n=3 969) eller som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n=1 563) eller som exponerats för tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n=7 319).

Beskrivning av valda biverkningar

Utslag

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

Psykiska symtom

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

Centralnervösa symtom

Centralnervösa symtom är vanliga med efavirenz, en av komponenterna i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva. I kliniska, kontrollerade studier med efavirenz, upplevde 19 % av patienterna centralnervösa symtom med måttlig till svår intensitet (svår 2 %) och 2 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av sådana symtom. De börjar vanligen under efavirenzbehandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2 - 4 veckorna. De kan inträffa oftare när efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom (se avsnitt 4.2).

Leversvikt med efavirenz

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

Nedsatt njurfunktion

Eftersom efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 Sammanfattning av säkerhetsprofil). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa patienter

gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofoviridisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

Interaktion med didanosin

Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.

Metabola parametrar

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekros

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

Pediatrisk population

Otillräckliga data avseende säkerhet finns tillgängliga för barn under 18 års ålder.

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda populationer

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom tenofoviridisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla patienter med lätt nedsatt njurfunktion som behandlas med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus

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

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Efavirenz är en NNRTI av hiv-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant hiv-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser (α , β , γ eller δ). Emtricitabin är en nukleosidanalog av cytidin. Tenofoviridisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofoviridifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofoviridifosfat hämmar hiv-1 omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

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

Hjärtats elektrofysiologi

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz har visat antiretroviral aktivitet mot de flesta non-clade B isolat (subtyp A, AE, AG, C, D, F, G, J, och N) men hade minskad antiretroviral aktivitet mot grupp O-virus. Emtricitabin visade antiretroviral aktivitet mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F och G. Tenofovir visade antiretroviral aktivitet

mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F, G, och O. Både emtricitabin och tenofovir visade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 och antiretroviral aktivitet mot HBV.

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

Resistens

In vitro kan man selektera mot efavirenzresistens, och detta resulterade i enkel eller multipla aminosyresubstitutioner vid hiv-1 RT, inklusive L100I, V108I, V179D, och Y181C. K103N var den oftast observerade RT-substitutionen i virala isolat från patienter som fick en reboundeffekt av virusmängden under kliniska studier med efavirenz. Substitutioner vid RT-positioner 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 observerades också, men med lägre frekvens och ofta endast i kombination med K103N. Korsresistensprofiler för efavirenz, nevirapin och delavirdin *in vitro* visade att K103N-substitutionen ger förlust av känslighet för alla tre NNRTI.

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

Resistens mot emtricitabin eller tenofovir har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att en M184V eller M184I-RT-substitution utvecklats med emtricitabin eller en K65R-RT-substitution med tenofovir. Emtricitabinresistent virus med M184V/I-mutationen var korsresistent mot lamivudin, men bibehöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir eller didanosin och resulterar i reducerad känslighet för dessa läkemedel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir.

Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Både K65R och M184V/I-mutationerna är fullt mottagliga för behandling med efavirenz. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 RT selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir.

Patienter med hiv-1 som har uttryck av tre eller fler tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptassubstitution uppvisade nedsatt mottaglighet för behandling med tenofovirdisoproxil.

Resistens in vivo (patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare)

I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, där efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil användes som enskilda komponenter (eller som efavirenz och den fasta kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil) från vecka 96 till vecka 144, har genotypning utförts i plasma med hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv RNA > 400 kopior/ml vid vecka 144, eller vid tidigt behandlingsavbrott (se avsnitt gällande Klinisk erfarenhet). Från och med vecka 144:

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

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

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofoviridisoproxil (N=244)	Efavirenz+lamivudin/ zidovudin (N=243)
Resistensanalys vid vecka 144	19	31
Genotyper vid pågående behandling	19 (100 %)	29 (100 %)
Efavirenz resistens ¹	13 (68 %)	21 (72 %)
K103N	8 (42 %)	18* (62 %)
K101E	3 (16 %)	3 (10 %)
G190A/S	2 (10.5%)	4 (14 %)
Y188C/H	1 (5 %)	2 (7 %)
V108I	1 (5 %)	1 (3 %)
P225H	0	2 (7 %)
M184V/I	2 (10.5%)	10* (34.5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7 %)

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

¹ Andra efavirenzresistenta mutationer inklusive A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) och M230L (n=1).

² Tymidinanalog-relaterade mutationer inklusive D67N (n=1) och K70R (n=1).

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934), där hiv-1-infekterade patienter som tidigare varit obehandlade med antiretrovirala läkemedel, antingen fick behandling en gång dagligen med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil eller fast doskombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger dagligen och efavirenz en gång dagligen. Patienter som slutförde 144-veckorsbehandling med endera behandlingsgruppen i studie GS-01-934 fick möjlighet att fortsätta i en förlängningsstudie med öppen behandling med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på fastande mage. Data finns från 286 patienter som övergick till kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil: 160 hade tidigare behandlats med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil och 126 hade tidigare behandlats med lamivudin och zidovudin och efavirenz. Höga frekvenser av virologisk suppression bibehölls av patienter från båda de initiala behandlingsgrupperna som därefter fick kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i den öppna förlängningsstudien. Efter 96 veckors behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil förblev plasmakoncentrationerna hiv-1-

RNA < 50 kopior/ml hos 82 % av patienterna och < 400 kopior/ml hos 85 % av patienterna (intention to treat analys (ITT), saknas = terapivikt).

Studie AI266073 var en 48 veckor lång randomiserad klinisk studie där hiv-infekterade patienter fick öppen behandling för att jämföra effekten av kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med antiretroviral behandling bestående av minst två nukleosid eller nukleotid omvända transkriptashämmare (NRTI) tillsammans med en proteashämmare eller icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare; emellertid inte en behandling som innehöll alla komponenterna efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil administrerades på fastande mage (se avsnitt 4.2). Patienterna hade aldrig haft virologisk svikt vid tidigare antiretroviral behandling, hade inga kända hiv-1 mutationer som visade resistens mot någon av de tre ingående komponenterna (efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil), och hade haft virologisk suppression i minst tre månader från studiestart. Patienterna övergick antingen till kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) eller fortsatte med sin ursprungliga antiretrovirala behandling (N=97). 48-veckors data visade att höga nivåer av virologisk suppression, jämfört med den ursprungliga behandlingen, bibehölls för de randomiserade patienter som hade övergått till kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se tabell 4).

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

Effektmått	Behandlingsgrupp		Skillnad mellan kombinationen av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och ursprunglig behandling (95 % CI)
	Kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) n/N (%)	Bibehållen ursprunglig behandling (N=97) n/N (%)	
patienter med hiv-1 RNA < 50 kopior/ml			
PVR (KM)	94.5%	85.5%	8.9% (-7.7% till 25.6%)
M=Exkluderad	179/181 (98.9%)	85/87 (97.7%)	1.2% (-2.3% till 6.7%)
M=Svikt	179/203 (88.2%)	85/97 (87.6%)	0.5% (-7.0% till 9.3%)
Modifierad LOCF	190/203 (93.6%)	94/97 (96.9%)	-3.3 (-8.3% till 2.7%)
patienter med hiv-1 RNA < 200 kopior/ml			
PVR (KM)	98.4%	98.9%	-0.5% (-3.2% till 2.2%)
M=Exkluderad	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2.4% till 4.2%)
M=Svikt	181/203 (89.2%)	87/97 (89.7%)	-0.5% (-7.6% till 7.9%)

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

M: Saknas

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

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

En liknande trend observerades i en subgruppsanalys av tidigare behandlade patienter med hiv-1-RNA < 75 kopior/ml vid studiestart från en retrospektiv kohortstudie (data insamlade över 20 månader, se tabell 5).

Tabell 5: Underhåll av rent virologiskt svar (Kaplan Meier % (standardfel) [95 % CI]) enligt tidigare antiretroviral behandlingstyp vid vecka 48 för tidigare behandlade patienter med hiv-1-RNA < 75 kopior/ml vid studiestart som övergick till kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (Kaiser Permanente patientdatabas)

Tidigare kombination (efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil) komponenter (N=299)	Tidigare NNRTI-baserad behandling (N=104)	Tidigare PI-baserad behandling (N=34)
98.9% (0.6%) [96.8%, 99.7%]	98.0% (1.4%) [92.3%, 99.5%]	93.4% (4.5%) [76.2%, 98.3%]

För närvarande saknas data från studier med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på tidigare obehandlade patienter eller på tungt förbehandlade patienter. Klinisk erfarenhet av behandling med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil saknas från patienter med virologisk svikt med tidigare antiretroviral behandling eller från kombinationer med andra antiretrovirala läkemedel.

Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Parametrar	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofovirdisoproxil (n=45)		
	Test	Referens	GMR (%) (90 % CI)	Test	Referens	GMR (%) (90 % CI)	Test	Referens	GMR (%) (90 % CI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: engångsdos med fast kombinationstablett, intagen vid fastande tillstånd.

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

Värden för test och referens är medelvärden (% koefficient av variationen)
GMR: geometriskt medelvärde (geometric least-squares mean ratio), CI=konfidensintervall

Absorption

Hos hiv-infekterade patienter uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av efavirenz inom 5 timmar och steady-statekoncentrationer inom 6 till 7 dagar. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga maximala steady-state C_{\max} $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %)

□ medel \pm standardavvikelse (S.D) (% variationskoefficient (C.V.)), steady-state C_{\min} $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) och AUC $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{timme}$ (40 %).

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

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

Påverkan av föda

Kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte utvärderats tillsammans med föda.

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

Kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil rekommenderas att tas på fastande mage eftersom föda kan öka koncentrationen av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 4.8). Det förutses att koncentrationen av tenofovir (AUC) blir cirka 30 % lägre efter administrering med kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på fastande mage, jämfört med när tenofovirdisoproxil administreras individuellt tillsammans med mat (se avsnitt 5.1).

Distribution

Efavirenz är högradigt bundet (> 99 %) till humana plasmaproteiner, företrädesvis albumin.

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 $\mu\text{g/ml}$. Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin till cirka 1,4 l/kg. Efter oral administrering distribueras emtricitabin i stor utsträckning till hela kroppen. Förhållandet av koncentrationen i plasma till koncentrationen i blod var cirka 1.0 och sädesvätska till plasma cirka 4.0.

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

Metabolism

Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av CYP-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är i huvudsak inaktiva mot hiv-1. *In vitro*-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isozymer som huvudsakligen står för metabolism av efavirenz, och att efavirenz hämmar CYP-isozymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro* studier

hämmande inte efavirenz CYP2E1, och hämmande CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över dem som erhöles kliniskt.

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

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

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

Eliminering

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

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

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

Farmakokinetik för särskilda populationer

Ålder

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

Kön

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

Etnicitet

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

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Hos patienter med terminal njurinsufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 µg•timme/ml (19 %) för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 ng•timme/ml (29 %) för tenofovir.

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

Kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion kräver ändring av dosintervallet för emtricitabin och tenofoviridisoproxil, vilket inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil administrerades till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Farmakokinetiken av tenofovirdisoproxil ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz

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

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

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

Emtricitabin

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

Tenofovirdisoproxil

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

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

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

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

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil

Studier med en kombination av dessa två komponenter visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier på minst en månad, jämfört med studier med de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxietylcellulosa
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Hållbarhet i öppnad förpackning är 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med barnskyddande skruvlock av polypropen och induktionsvärmeförslutning (med aluminiumfolie). Burken innehåller 30 filmdragerade tabletter och torkmedel av kiselgel (i en behållare).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Ytterkartong som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartong som innehåller 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Burkarna ska öppnas genom att trycka ner det barnskyddande locket och vrida det motsols.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

S.C. Zentiva S.A.
Bvd. Theodor Pallady, nr. 50
Bucharest 032266
Rumänien

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

Den tryckta bipacksedeln för läkemedlet måste innehålla uppgift om namn och adress till den tillverkare som ansvarar för frisläppandet av den berörda tillverkningsatts.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla läkare som förväntas förskriva/använda Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva får ett utbildningspaket för läkare som innehåller följande:

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

Njurutbildningsbroschyren för patienter med hiv ska innehålla följande nyckelbudskap:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin samt
tenofovirdisoproxilfosfat motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

30 tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Öppnad förpackning ska användas inom 30 dagar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.
Öppningsdatum: [endast för yttre förpackning]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva [endast ytterförpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.[endast ytterförpackningen]

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

PC: [endast ytterförpackningen]
SN: [endast ytterförpackningen]
NN: [endast ytterförpackningen]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva är och vad det används för

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva innehåller tre aktiva substanser som används för att behandla human immunbristvirusinfektion (hiv):

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

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

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva är en behandling för Human Immunbristvirusinfektion (hiv) hos vuxna i åldern 18 år och äldre som tidigare har behandlats med andra antiretrovirala läkemedel och som har sin hiv-1-infektion under kontroll under minst tre månader. Patienter får inte ha uppvisat behandlingssvikt med tidigare hiv-behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva

Ta inte Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva:

- **Om du är allergisk** mot efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **Om du har en allvarlig leversjukdom**
- **Om du har hjärtproblem, såsom en rytmrubbning som kallas förlängning av QT-intervallet. Detta kan medföra en hög risk att få svåra hjärtrytmproblem (torsade de pointes).**
- Om någon i din familj (föräldrar, far- eller morföräldrar, bröder eller systrar) har avlidit plötsligt på grund av hjärtproblem eller föddes med hjärtproblem.
- Om din läkare har berättat för dig att du har höga eller låga nivåer av elektrolyter, t ex kalium eller magnesium, i blodet.

- **Om du samtidigt tar** något av följande läkemedel: (se även ”Andra läkemedel och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva”):
 - **astemizol eller terfenadin** (används för att behandla hösnuva eller andra allergier)
 - **bepriidil** (används för att behandla hjärtsjukdomar)
 - **cisaprid** (används för att behandla halsbränna)
 - **elbasvir/grazoprevir** (används för att behandla hepatit C)
 - **ergotalkaloider (t ex ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin)** (används för att behandla migrän och klusterhuvudvärk)
 - **midazolam eller triazolam** (sömnmedel)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin eller klomipramin** (används för att behandla vissa mentala tillstånd)
 - **Johannesört (*Hypericum perforatum*)** (ett växtbaserat läkemedel som används mot depression och ångest)
 - **vorikonazol** (används för att behandla svampinfektioner)
 - **flekainid, metoprolol** (för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
 - **vissa antibiotika** (makrolider, fluorokinoloner, imidazol)
 - **vissa läkemedel mot svamp** (triazoler)
 - **vissa läkemedel mot malaria**
 - **metadon** (för behandling av opioidberoende).

Om du tar något av dessa läkemedel ska du omedelbart informera din läkare. Om dessa läkemedel tas tillsammans med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan det ge allvarliga eller livshotande biverkningar eller motverka effekten av dessa läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva.

- **Du kan fortfarande överföra hiv-smitta** då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.
- Du måste fortsätta att vara under läkarobservation under tiden du tar Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva.

Informera din läkare:

- **om du tar andra läkemedel** som innehåller efavirenz, emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska inte tas tillsammans med något av dessa läkemedel.
- **om du har eller tidigare har haft njursjukdom** eller om prover har visat att du har problem med njurarna. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva rekommenderas inte om du har måttlig till allvarlig njursjukdom.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan påverka dina njurar. Innan du börjar med behandlingen kan din läkare ordinera blodprov för att kontrollera din njurfunktion. Din läkare kan också ordinera blodprov under behandlingen för att kontrollera dina njurar.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva tas vanligen inte tillsammans med andra läkemedel som kan skada njurarna (se *Andra läkemedel och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva*). Om detta är oundvikligt, kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion en gång i veckan.

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

funnits men utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

- Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
- **skelettproblem.** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som heter osteonekros (skelettvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till skelettet). Några av de många riskfaktorer för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Informera din läkare om du upplever några av dessa symtom.
- Skelettproblem (som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Barn och ungdomar

- **Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska inte ges till barn och ungdomar** under 18 år. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva har ännu inte studerats hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva

Vissa läkemedel får du inte ta tillsammans med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva. Dessa är listade under *Ta inte Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva*, i början av avsnitt 2 och innefattar vissa vanliga läkemedel och vissa växtbaserade läkemedel (inklusive Johannesört) vilka kan orsaka allvarliga interaktioner.

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

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska dessutom inte tas tillsammans med andra läkemedel som innehåller efavirenz (om inte läkaren rekommenderar det), emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

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

- aminoglykosider, vankomycin (läkemedel mot bakteriell infektion)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (läkemedel mot virusinfektioner)
- amfotericin B, pentamidin (läkemedel mot svampinfektioner)
- interleukin-2 (för behandling av cancer)
- icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat, för att lindra skelett- eller muskelsmärta)

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

- **Läkemedel som innehåller didanosin (mot hiv-infektion):** Om du tar Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva tillsammans med andra antivirala läkemedel som innehåller didanosin, kan blodnivåerna av didanosin öka och CD4-celldata sjunka. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig behandling med läkemedel innehållande tenofovirdisoproxil och didanosin. Din läkare kommer noggrant att överväga om du kan behandlas med läkemedel som innehåller tenofovir och didanosin.
- **Andra läkemedel som används mot hiv-infektion:** Följande proteashämmare: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir eller ritonavir med ökad dos atazanavir eller saquinavir. Din läkare kan överväga att ge dig alternativa läkemedel eller ändra dosen av proteashämmarna. Tala också om för din läkare om du tar maraviroc.
- **Läkemedel som används för behandling av infektion med hepatit C-virus:** boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Läkemedel som används för att sänka blodfetter (även kallade statiner):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan minska mängden statin i blodet. Din läkare kommer att kontrollera ditt kolesterolvärde och, om det behövs, överväga att ändra din statindos.
- **Läkemedel som används vid behandling av krampanfall (antiepileptikum):** Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan minska mängden av antiepileptikum i blodet. Karbamazepin kan minska mängden efavirenz, ett av innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, i blodet. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat antiepileptikum.
- **Läkemedel för behandling av bakteriella infektioner, inklusive tuberkulos och AIDS-relaterade mykobakterium aviumkomplex:** Klaritromycin, rifabutin, rifampicin. Din läkare kan överväga att ändra din dos eller att ge dig ett annat antibiotikum. Din läkare kan även överväga att lägga till en dos efavirenz för att behandla din hiv-infektion.
- **Läkemedel som används vid behandling av svampinfektioner:** Itrakonazol eller posakonazol. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan minska mängden itrakonazol eller posakonazol i blodet. Din läkare kan överväga att ge dig ett annat läkemedel mot svampinfektion.
- **Läkemedel som används vid behandling av malaria:** Atovakvon/proguanil eller artemeter/lumefantrin: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan minska mängden atovakvon/proguanil eller artemeter/lumefantrin i blodet.
- **Hormonella preventivmedel, som p-piller, ett injicerat preventivmedel (t.ex. Depo-Provera) eller ett preventivmedelsimplantat (t.ex. Implanon):** Du måste alltid använda en pålitlig barriärpreventivmetod (se *Graviditet och amning*). Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan göra att hormonella preventivmedel får sämre effekt. Graviditet har inträffat hos kvinnor som tagit efavirenz, ett av innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, medan de använt ett preventivmedelsimplantat, även om det inte har fastställts att det var efavirenzbehandlingen som var orsaken till att den preventiva effekten uteblev.
- **Sertralin**, ett läkemedel som används vid behandling av depression, din läkare kan komma att ändra din sertralindos.
- **Bupropion**, ett läkemedel som används vid behandling av depression eller för hjälp att sluta röka, din läkare kan komma att ändra din bupropiondos.
- **Diltiazem eller liknande läkemedel (så kallade kalciumantagonister):** När du börjar ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, kan din läkare behöva justera din dos av kalciumantagonisten.
- **Läkemedel som används för att hindra avstötning av transplanterade organ (och som även kallas immunsuppressiva läkemedel)** som cyklosporin, sirolimus eller takrolimus. När du börjar eller slutar att ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, kommer läkaren att göra täta kontroller av dina plasmanivåer av det immunsuppressiva läkemedlet och kan behöva justera dess dos.

- **Warfarin eller acenokumarol** (läkemedel som används för att hämma blodets koagulation): Din läkare kan behöva justera din dos av warfarin eller acenokumarol.
- **Extrakt av Ginkgo biloba** (ett växtbaserat läkemedel).

Graviditet och amning

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

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

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

Tala genast om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Om du är gravid ska du ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva bara om du och läkaren beslutar att ett klart behov föreligger.

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

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

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

Amma inte under behandling med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva. Både hiv och innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan överföras till bröstmjolk och kan skada ditt barn allvarligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan orsaka yrsel, försämrad koncentrationsförmåga och dåsighet. Om du får dessa symtom ska du inte köra bil, använda verktyg eller maskiner.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva

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

Rekommenderad dos är:

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

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva måste tas varje dag.

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

Hur du öppnar det barnskyddande locket

Öppna burkarna genom att trycka ner det barnskyddande locket och vrida det motsols.

Om du har tagit för stor mängd av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva

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

Om du har glömt att ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva

Det är viktigt att du inte missar någon dos av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva.

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

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

Om du kräks upp tablett (inom 1 timme efter att du tagit

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva), ska du ta en ny tablett. Vänta inte tills det är dags för din nästa tablett. Du behöver inte ta en ny tablett om du kräks efter mer än 1 timme efter det att du tagit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva.

Om du slutar att ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva

Sluta inte ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva utan att tala med din läkare.

Att avsluta behandlingen med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva kan allvarligt påverka hur du svarar på behandlingen i framtiden. Om du avslutat behandling med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, tala med din läkare innan du börjar ta Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva igen. Om du har problem eller behöver justera dosen kan din läkare överväga att ge dig innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva separat.

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

Om du har både hiv-infektion och hepatit B är det särskilt viktigt att du inte avslutar behandlingen av Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva utan att först tala med din läkare. Vissa patienters blodprover eller symtom har visat att deras hepatit försämrats när behandlingen avslutats med emtricitabin eller tenofovirdisoproxil (två av de tre innehållsämnen i Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva). Om behandlingen med Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva avslutas kan din läkare rekommendera att du återupptar hepatit B-behandling. Du kan behöva lämna blodprover i 4 månader efter avslutad

behandling för att kontrollera leverfunktionen. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller skrumplever, rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan vara livsfarligt.

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Eventuella allvarliga biverkningar: kontakta läkare omedelbart

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

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

Andra eventuella allvarliga biverkningar

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

- allergiska reaktioner (hypersensitivitet) som kan orsaka allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, se avsnitt 2)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
- argsint uppträdande, självmordstankar, konstiga tankar, paranoia, oförmögen att tänka klart, påverkan av humöret, se eller höra saker som egentligen inte finns (hallucinationer), självmordsförsök, personlighetsförändringar (psykos), katatoni (patienten hamnar i ett orörligt och stumt tillstånd under en period)
- smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i bukspottskörteln
- glömska, förvirring, kramper, osammanhängande tal, tremor (darrningar)
- gul hud eller gula ögon, klåda eller smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i levern
- skada på njurtubuli.

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

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

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

- leversvikt, som i vissa fall leder till döden eller levertransplantation. De flesta fall har inträffat hos patienter som redan hade leversjukdom men det har kommit ett fåtal rapporter om patienter utan existerande leversjukdom.

- njurinflammation, att du kissar mycket och att du känner dig törstig
- ryggsmärta orsakad av njurproblem, inklusive njursvikt. Din läkare kan komma att ta blodprover för att kontrollera att dina njurar fungerar som de ska.
- nedsatt benhårdhet (som orsakar bensmärta och ibland leder till frakturer) som kan uppstå på grund av skada på njurtubuliceller
- fettlever

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

De vanligaste biverkningarna

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

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

Prover kan också visa:

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

Övriga eventuella biverkningar

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

- allergiska reaktioner
- koordinations- och balansstörningar
- orolig eller deprimerad
- sömnsvårigheter, onormala drömmar, koncentrationssvårigheter, dåsighet
- smärta, buksmärta
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider, känsla av uppsvälldhet, gasbildning
- ingen aptit
- trötthet
- klåda
- missfärgning av huden inklusive mörka fläckar på huden som ofta börjar på händerna och fotsulorna

Prover kan också visa:

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

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

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

Prover kan också visa:

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

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

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

- kliande hudutslag orsakade av reaktion av solljus

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Öppnad förpackning ska användas inom 30 dagar. Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. En Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och tenofovirdisoproxilfosfat motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil.
- Övriga innehållsämnen i tablettens kärna är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, talk.
- Övriga innehållsämnen i tablettfilmhöljet är polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol, talk, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva filmdragerade tabletter är rosa, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva levereras i burkar med 30 tabletter (tillsammans med en påse kiselgel (torkmedel) som måste förvaras i burken för att skydda dina tabletter). Torkmedlet, kiselgelen, förvaras i en separat behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Ytterkartong som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartong som innehåller 3 burkar med 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

Tillverkare

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukarest 032266
Rumänien

eller

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA3000
Malta

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
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

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.: +36 165 55 722
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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@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

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denna bipacksedel ändrades senast

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