

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi (efavirenzum), 200 mg af emtrícítabíní (emtricitabinum) og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (tenofovirum disoproxilum) (sem súccínat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Töflurnar eru ljósappelsínubleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skásniðnum brúnum. Stærð töflu: 20 x 11 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem styðja samsetningu efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og annarra lyfja gegn retróveirum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Fullorðnir

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

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

skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og nánast er komið að næsta skammti skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

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

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

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

Ef ástæða er til að hætta meðferð með einhverju innihaldsefni efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls eða ef skammtabreytingar er þörf, er hægt að fá sérstök lyf með hverju um sig, efavirensi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli. Vísað er til Samantektar á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf.

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

Skammtaáætlögun: Ef efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er gefið samtímis rífampicíni hjá sjúklingum sem vega 50 kg eða meira má íhuga að gefa 200 mg/dag (samtals 800 mg) af efavirensi til viðbótar (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Ef hætta þarf meðferð með efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru á að fylgjast vel með vísbendingum um versnun lifrabólgu hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hjá

börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

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

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

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

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

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

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

Lyfjagjöf til sjúklinga með:

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

Samtímis lyfjagjöf með lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið (versnun hjartsláttartruflana).

Meðal þessara lyfja eru:

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Samtímis lyfjagjöf með öðrum lyfjum

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

Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl skal ekki gefa samtímis lyfjum sem innihalda efavírenz nema þörf sé á skammtaaðlögun, t.d. með rifampicíni (sjá kafla 4.2). Þar sem efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl svipar til emtrícítabíns á ekki að gefa það samtímis öðrum cýtidínhlíðstæðum á borð við lamívúdín (sjá kafla 4.5). Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl á ekki að gefa samhliða adefóvír tvípívoxíli eða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

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

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

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

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

Skript úr meðferð gegn retróveirum sem byggist á próteasahemlum

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

Tækifærissýkingar

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

Fæðuáhrif

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

Lifrarsjúkdómar

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

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*). Fylgjast skal með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins eða þráláta hækkun á transamínösum í sermi sem er meira en 5 sinnum hærri en efri mörk þess sem eðlilegt getur talist, skal vega ávinning áframhaldandi meðferðar með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli gagnvart hugsanlegri hættu á marktækum

eituráhrifum á lifur. Hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða stöðva meðferð (sjá kafla 4.8).

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

Aukaverkanir á lifur

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

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

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

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

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

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

Lenging á QTc-bili

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

Geðræn einkenni

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

Einkenni frá taugakerfi

Aukaverkanir sem oft var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírensi á dag í klínískum rannsóknum voru meðal annars sundl, svefnleysi, svefnþrungi, skert einbeiting og óeðlilegir

draumar (ekki tæmandi upptalning). Einnig varð vart við sundl í klínískum rannsóknum á emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli. Tilkynt hefur verið um höfuðverk í klínískum rannsóknum á emtrícítabíni (sjá kafla 4.8). Einkenni frá taugakerfi í tengslum við efavírenz koma venjulega í ljós á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og þau hjaðna venjulega eftir fyrstu tvær til fjórar vikurnar. Láta á sjúklinga vita að ef þessi algengu einkenni koma fram er líklegt að þau lagist við áframhaldandi meðferð og að þau bendi ekki til að nein sjaldgæfari geðræn einkenni komi fram síðar.

Krampar

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

Skerðing á nýrnastarfsemi

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

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

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

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli er hafin og einnig að haft sé eftirlit með nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfati í sermi) eftir tvær til fjórar vikur meðferðar, eftir þrjá mánuði meðferðar og á þriggja til sex mánaða fresti eftir það hjá sjúklingum án áhættuþátta hvað varðar nýru. Tíðara eftirlit þarf með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með sögu um starfstruflun í nýrum eða sjúklingum sem eiga slíka starfstruflun á hættu.

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

Áhrif á bein

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

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Í ljósi þess að tengsl eru á milli afbrigðileika í beinum og notkunar tenófóvír tvísóproxíls og vegna skorts á langtíma rannsóknargögnum um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á beinheilsu og hættu á beinbrotum skal íhuga aðrar meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu sem eru í mikilli hættu á beinbrotum.

Afbrigðileiki í beinum, s.s. beinmeira sem getur komið fram sem langvarandi eða versnandi beinverkir (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) kann að tengjast aðlægum píplukvilla í nýrum af völdum tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Tenófóvír tvísóproxíl getur einnig getur dregið úr beinþéttni (BMD).

Leiki grunur á afbrigðileika í beinum eða hann greinist skal leita viðeigandi ráðgjafar.

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um væg eða miðlungsmikil útbrot vegna einstakra innihaldsefna efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls. Útbrot í tengslum við efavírenz innihaldsefnið hjaðna venjulega með áframhaldandi meðferð. Viðeigandi andhistamín og/eða barksterar geta aukið þol og flýtt fyrir hjöðnun útbrot. Tilkynnt hefur verið um alvarleg útbrot með blöðrumyndun, votri flögnun eða sáramyndun í tengslum við þau hjá færri en 1% sjúklinga á efavírenz meðferð (sjá kafla 4.8). Tíðni regnbogaróðasóttar (erythema multiforme) eða Stevens-Johnson heilkennis var um 0,1%. Stöðva verður meðferð með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli ef sjúklingar fá alvarleg útbrot ásamt blöðrumyndun, flögnun, útbrotum á slímhúðum eða hita. Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum í flokki NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), er takmörkuð. Ekki er mælt með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli fyrir sjúklinga sem hafa fengið lífshættuleg húðviðbrögð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni) meðan á töku NNRTI stendur.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

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

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúðíni, dídanósíni og zídóvúðíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúðíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög

sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reactivation syndrome)

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

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

Beindrep

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

Sjúklingar með HIV-1 sem hýsa stökkbreytingar

Forðast skal notkun efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 stofn sem hýsir K65R, M184V/I eða K103N stökkbreytingar (sjá kafla 4.1 og 5.1).

Aldraðir

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Þar sem efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er föst samsetning á ekki að gefa það samtímis öðrum lyfjum sem innihalda virku innihaldsefnið emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl. Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl skal ekki gefa samtímis lyfjum sem innihalda efavírenz nema þörf sé á skammtaöðlun, t.d. með rifampicíni (sjá kafla 4.2). Vegna skyldleika við

emtrícítabín á ekki að gefa efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl samtímis öðrum cýtidínhlíðstæðum á borð við lamívúdín. Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl á ekki að gefa samhliða adefóvír tvíþívoxíli eða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

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

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

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og klínískra milliverkunarrannsókna á lyfjahvörfum er lítil hætta á milliverkunum fyrir tilstilli CYP milli emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls og annarra lyfja.

Milliverkun við próf fyrir kannabisefnum

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

Frábendingar samtímis notkunar

Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl má ekki gefa samtímis terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlergonóvíni), þar sem hömlun á umbrotum þeirra getur leitt til alvarlegra, lífshættulegra áhrifa (sjá kafla 4.3).

Elbasvír/grazoprevír

Samtímis gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og elbasvírs/grazoprevírs er frábending vegna þess að hún getur leitt til taps á veirusvörun við elbasvíri/grazoprevíri (sjá kafla 4.3 og töflu 1).

Vóríkónazól

Samtímis gjöf staðalskammta af efavírenzi og vóríkónazóli er frábending. Þar sem efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er lyf með fastri samsetningu er ekki hægt að breyta efavírenzskammtinum; og má því ekki gefa vóríkónazól og efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl samtímis (sjá kafla 4.3 og töflu 1).

Jóhannesarjurt/jónsmessurunni/hýperísín (Hypericum perforatum)

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

Metamizol

Gjöf efavírenz samhliða metamizóli, sem örvar virkni umbrotsensíma, þ.m.t. CYP2B6 og CYP3A4, getur valdið minnkun á þéttni efavírenz í plasma, sem hugsanlega getur leitt til minni klínískrar verkunar. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef metamizol og efavírenz eru gefin samhliða; fylgjast á með klínískri svörun og/eða þéttni virkra efna eftir því sem við á.

Lyf sem lengja QT-bil

Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl má ekki nota samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið og gætu leitt til *torsades de pointes*, s.s.: lyf við hjartsláttartruflunum úr flokki IA og III, sefandi lyf og þunglyndislyf, tiltekin sýklalyf, þ.m.t. lyf úr eftirfarandi flokkum: makrólíð, flúórókínólón, imídazól og tríazól sveppalyf, tiltekin ofnæmislyf sem ekki eru róandi (terfenadín, astemizól), cisapríð, flekainíð, tiltekin malaríulyf og metadón (sjá kafla 4.3).

Samtímis notkun ekki ráðlögð

Atazanavír/rítónavír

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að mæla með skömmtun atazanavírs/rítónavírs samtímis efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli. Því er samtímis gjöf atazanavírs/rítónavírs og efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls ekki ráðlögð (sjá töflu 1).

Dídanósín

Samtímis gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá töflu 1).

Sófosbúvír/velpatasvír og sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír

Samtímis gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófisbúvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og töflu 1).

Lyf sem skiljast út um nýru

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

Forðast á að nota efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl þegar verið er að nota samtímis lyf með eituráhrif á nýru eða það hefur nýlega verið notað. Þetta á meðal annars við um amínóglýkósíða, amfótercín B, foskarnet, ganciklovír, pentamídín, vankómýcín, cídófóvír eða interleukín-2 (sjá kafla 4.4).

Praziquantel

Samhliða notkun praziquantels er ekki ráðlögð vegna marktækrar lækkunar á plasmabéttni praziquantels, með hættu á meðferðarþresti vegna aukinna umbrota í lifur fyrir tilstilli efavírenz. Ef þörf er á samsettri meðferð, skal íhuga að auka skammt praziquantels.

Aðrar milliverkanir

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

Tafla 1: Milliverkanir milli efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls eða stakra innihaldsefna og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjabéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
SÝKLALYF		
Veirulyf gegn HIV-veirum		
Próteasahemlar		

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófovír tvísóproxíl 245 mg)
Atazanavír/ritonavír/tenófovír tvísóproxíl (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Samhliða gjöf atazanavírs/ritonavírs og tenófovírs olli aukinni útsetningu fyrir tenófovíri. Meiri tenófovírþéttni gæti aukið tenófovírtengdar aukaverkanir, þ.m.t. nýrnakvilla.	Samhliða gjöf atazanavírs/ritonavírs og efavírenz/emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíls er ekki ráðlögð.
Atazanavír/ritonavír/efavírenz (400 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (eftir hádegi eða á kvöldin): AUC: ↔* (↓ 9% til ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	
Atazanavír/ritonavír/efavírenz (400 mg einu sinni á dag/200 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (eftir hádegi eða á kvöldin): AUC: ↔*/** (↓ 10% til ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% til ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 örvun). * Þegar miðað er við atazanavír 300 mg/ritonavír 100 mg einu sinni á dag að kvöldi án efavírenz. Þessi lækkun á C _{min} atazanavírs gæti haft neikvæð áhrif á virkni atazanavírs. ** byggt á sögulegum samanburði. Ekki er mælt með samhliða gjöf efavírenz og atazanavírs/ritonavírs.	
Atazanavír/ritonavír/ emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Darúnavír/ritonavír/efavírenz (300 mg tvisvar sinnum á dag*/100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag) *minna en ráðlagðir skammtar: búist er við svipuðum niðurstöðum varðandi ráðlagða skammta.	Darúnavír: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 örvun) Efavírenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 hömlun)	Notkun efavírenz/emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíls ásamt darúnavíri/ritonavíri 800/100 mg einu sinni á dag getur valdið minna C _{min} darúnavírs en ákjósanlegt er. Ef um er að ræða notkun efavírenz/emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíls ásamt darúnavíri/ritonavíri, skal nota meðferð með darúnavíri/ritonavíri 600/100 mg tvisvar á dag. Gæta skal varúðar við notkun darúnavírs/ritonavírs ásamt efavírenz/emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíli Sjá ritonavír dálk hér á eftir. Eftirlit með nýrnastarfsemi gæti verið ráðlagt, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi kerfisbundna sjúkdóma eða nýrnasjúkdóma eða sjúklingum sem taka lyf með eituráhrif á nýru.
Darúnavír/ritonavír/tenófovír tvísóproxíl (300 mg tvisvar sinnum á dag*/100 mg tvisvar sinnum á dag/245 mg einu sinni á dag) *minna en ráðlagður skammtur	Darúnavír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenófovír: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darúnavír/ritonavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Ekki er búist við milliverkunum byggt á mismunandi brotthvarfsleiðum.	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Fosamprenavír/rítónavír/ efavírenz (700 mg tvisvar sinnum á dag/100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir.	Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og fosamprenavír/rítónavír má gefa samhliða án skammtaaðlögunar. Sjá rítónavír dálk hér á eftir.
Fosamprenavír/rítónavír/ emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Fosamprenavír/rítónavír/ tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Indínavír/efavírenz (800 mg á 8 klst. fresti/ 200 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indínavír: AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Svipuð minnkun varð á indínavírútsetningu þegar 1.000 mg af indínavír var gefið á 8 klst. fresti með 600 mg af efavírenz einu sinni á dag. (CYP3A4 örvun) Fyrir samhliða gjöf á efavírenzi og lágskammta rítónavíri samtímis meðferð með próteasahemli, sjá kafla um rítónavír hér á eftir.	Ónægar upplýsingar eru fyrir hendi til að áætla skammta fyrir indínavír gefið samtímis efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli. Á meðan klínískt mikilvægi minni indínavírþéttni hefur ekki verið fundið þarf að taka umfang sýnilegra lyfjahvarfa milliverkana með í reikninginn þegar meðferð sem inniheldur bæði efavírenz, innihaldsefni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls, og indínavír er valin.
Indínavír/emtrícítabín (800 mg á 8 klst. fresti/ 200 mg einu sinni á dag)	Indínavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indínavír/tenófóvír tvísóproxíl (800 mg á 8 klst. fresti/ 245 mg einu sinni á dag)	Indínavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lópínavír/rítónavír/Tenófóvír tvísóproxíl (400 mg tvisvar sinnum á dag/100 mg tvisvar sinnum á dag/245 mg einu sinni á dag)	Lópínavír/Rítónavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66) Meiri tenófóvírþéttni gæti leitt til aukinna tenófóvírtengdra aukaverkana, þ.m.t. nýrnakvilla.	Ónægar upplýsingar eru fyrir hendi til að áætla skammta fyrir lópínavír/rítónavír gefið samtímis efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli. Samhliða gjöf lópínavírs/rítónavírs og efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls er ekki ráðlögð.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Lópínavír/rítónavír mjúk hylki eða mixtúra/efavírenz Lópínavír/rítónavír töflur/efavírenz (400/100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag) (500/125 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Umtalsverð lækkun á lópínavírútssetningu gerir skammtaæðlögun á lópínavíri/rítónavíri nauðsynlega. Þegar notað samhliða efavírenzi og tveimur NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitors) lyfjum, 533/133 mg gaf lópínavír/rítónavír (mjúk hylki) tvisvar á dag svipaða lópínavír plasmapéttni samanborið við lópínavír/rítónavír (mjúk hylki) gjöf 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz (fyrri niðurstöður). Lópínavírþéttni: ↓ 30-40% Lópínavírþéttni: svipuð og lópínavír/rítónavír 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz. Skammtaæðlögun á lópínavíri/rítónavíri er nauðsynleg við gjöf samhliða efavírenzi. Fyrir samhliða gjöf efavírenz og lágskammta rítónóvírs í samhliða meðferð með próteasahemli, sjá kaflann um rítónavír hér á eftir.	
Lópínavír/rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rítónavír/efavírenz (500 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rítónavír: Morgun AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) Kvöld AUC: ↔ Morgun C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) Kvöld C _{max} : ↔ Morgun C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) Kvöld C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50) Efavírenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) (hömlun á CYP-miðluðum oxandi efnaskiptum) Þegar efavírenz var gefið með rítónavíri 500 mg eða 600 mg tvisvar á dag, þóldist samsetningin ekki vel (til dæmis komu eftirtalin atriði fyrir: sundl, ógleði, náladofi og aukin lifrarensím). Nægileg gögn um þolanleika efavírenz með lágskammta rítónavíri (100 mg, einu sinni eða tvisvar á dag) eru ekki til.	Samhliða gjöf 600 mg skammta af rítónavíri og efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli er ekki ráðlögð. Þegar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er notað með lágskammta rítónavíri er rétt að íhuga hugsanlega aukningu á efavírenztengdum aukaverkunum vegna hugsanlegra milliverkana vegna lyfjahrifa.
Rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rítónavír/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Saquinavír/rítónavír/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Fyrir samhliða gjöf á efavírenzi og lágskammta rítónavíri í meðferð með próteasahemli, sjá kaflann um rítónavír hér á undan.	Ónægar upplýsingar eru til svo hægt sé að ráðleggja samskömmtnun á saquinavíri/rítónavíri þegar það er gefið með
Saquinavír/rítónavír/tenófóvír tvísóproxíl	Ekki komu fram klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samtímis rítónavírefldu saquinavíri.	efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli. Samhliða gjöf saquinavírs/rítónavírs og

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Saquinavír/rítonavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls er ekki ráðlögð. Notkun efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls í samhliða meðferð með saquinavíri sem eina próteasahemlinum, er ekki ráðlögð.
CCR5 blokki		
Maravírok/efavírenz (100 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Maravírok: AUC _{12 klst.} : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Styrkur efavírenz ekki metinn, ekki búist við neinum áhrifum.	Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem inniheldur maravírok.
Maravírok/tenófóvír tvísóproxíl (300 mg tvisvar sinnum á dag/245 mg einu sinni á dag)	Maravírok: AUC _{12 klst.} : ↔ C _{max} : ↔ Styrkur tenófovírs ekki metinn, ekki búist við neinum áhrifum.	
Maravírok/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Hemlar á flutning við samþættingu strengja		
Raltegravír/efavírenz (400 mg einn skammtur/-)	Raltegravír: AUC: ↓ 36% C _{12 klst.} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 örvun)	Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og raltegravír má gefa samhliða án skammtaæðlögunar.
Raltegravír/tenófóvír tvísóproxíl (400 mg tvisvar sinnum á dag/-)	Raltegravír: AUC: ↑ 49% C _{12 klst.} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (Virkniháttur milliverkana óþekktur) Tenófóvír: AUC: ↓ 10% C _{12 klst.} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
NRTI og NNRTI lyf		
NRTIs/efavírenz	Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á milliverkunum efavírenz og annarra NRTI lyfja en lamívúdíns, zídóvíðíns og tenófóvír tvísóproxíls. Klínískt marktækar milliverkanir hafa ekki komið fram og eru ekki líklegar þar sem NRTI lyf umbrotna með öðru ferli en efavírenz og er því ólíklegt að um samkeppni sé að ræða um umbrotsensím og brotthvarfsleiðir.	Vegna líkra eiginleika lamívúdíns og emtrícítabíns, sem er innihaldsefni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls, á ekki að gefa efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl samtímis lamívúdíni (sjá kafla 4.4).
NNRTIs/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Þar eð notkun tveggja NNRTI lyfja reyndist ekki bæta öryggi og virkni, er samhliða gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og annars NNRTI lyfs ekki ráðlögð.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Dídanósín/tenófóvír tvísóproxíl	Þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni.	Samhliða gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Aukin altæk útsetning fyrir dídanósíni getur aukið hættuna á aukaverkunum sem tengjast dídanósíni. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófóvírs tvísóproxíls og dídanósíns, 400 mg á dag, hefur leitt af sér verulega lækkaða CD4 frumutölu, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur fosfórýlerað (þ.e. virkt) dídanósín. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarþrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferða-samsetningar.
Dídanósín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Dídanósín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Veirulyf gegn lifrabólguveiru C		
Elbasvír/grazoprevír + efavírenz	Elbasvír: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% (CYP3A4 eða P-gp virkjun – áhrif á elbasvír) Grazoprevír: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87% (CYP3A4 eða P-gp virkjun – áhrif á grazoprevír) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Samhliða gjöf efavírenz/emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls og elbasvírs/grazoprevírs er frábending vegna þess að hún getur leitt til taps á veirusvörun við elbasvíri/grazoprevíri. Þetta tap er vegna marktækrar minnkunar á plasmabéttni elbasvírs/grazoprevírs fyrir tilstilli CYP3A4 eða P-gp virkjunar. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir elbasvír/grazoprevír.
Glecaprevír/pibrentasvír/ efavírenz	Áætlað: Glecaprevír: ↓ Pibrentasvír: ↓	Samhliða gjöf glecaprevírs/pibrentasvírs með efavírenzi, innihaldsefni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls, getur dregið marktækt úr þéttni glecaprevírs og pibrentasvírs í plasma, sem veldur skorti á meðferðaráhrifum. Samhliða gjöf glecaprevírs/pibrentasvírs með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli er ekki ráðlögð. Sjá nánar í lyfjaupplýsingum um glecaprevír/pibrentasvír.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Ledipasvír: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24) Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	Engar breytingar á skömmtum eru ráðlagðar. Þessi aukna útsetning fyrir tenófóvíri gæti aukið tíðni eða alvarleika aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar á meðal raskana á nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvír: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48) Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)	Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs minnki plasmaþéttni velpatasvírs og voxilaprevírs. Ekki er mælt með samhliða gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs (sjá kafla 4.4)

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Milliverkanir aðeins rannsakaðar með sófosbúvíri/velpatasvíri. Gert ráð fyrir: Voxílaprevír:↓	
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og sófosbúvír má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Sýklalyf		
Klaritrómýcín/efavírenz (500 mg tvisvar sinnum á dag/400 mg einu sinni á dag)	Klaritrómýcín: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Klaritrómýcín 14-hýdroxýumbrotsefni: AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 virkjun) Útbrot myndaðist hjá 46% ósýktra sjálfboðaliða er fengu efavírenz og klaritrómýcín.	Klínískt mikilvægi þessara breytinga á klaritrómýcín magni í plasma er óþekkt. Íhuga má önnur lyf en klaritrómýcín (s.s. azitrómýcín). Önnur makrólíð sýklalyf, svo sem erýtrómýcín, hafa ekki verið rannsökuð í samhliða gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli.
Klaritrómýcín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar	
Klaritrómýcín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar	
Lyf við mycobakteríum		

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Rífabútín/efavírenz (300 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rífabútín: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 virkjun)	Auka skal daglegan rífabútín skammt um 50% þegar gefið samhliða efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli Íhuga skal að tvöfalda rífabútín skammtinn í meðferðum þar sem rífabútín er gefið tvisvar til þrisvar í viku með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirufæðileg viðbrögð áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2).
Rífabútín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rífabútín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Rífampícín/efavírenz (600 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6 virkjun)	Þegar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er tekið ásamt rífampícíni hjá sjúklingum sem vega 50 kg eða meira, getur skammturinn 200 mg/dag (800 mg samts) af efavírenzi til viðbótar leitt til svipaðrar útsetningar og 600 mg dagsskammtur af efavírenzi án rífampicíns. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirufæðileg viðbrögð áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2). Engin skammtaaðlögun rífampicíns er ráðlögð þegar gefið samhliða efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli.
Rífampícín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Rífampícín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rífampícín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Sveppalyf		
Ítrakónazól/efavírenz (200 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Ítrakónazól: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (minnkuð ítrakónazól þéttni: CYP3A4 virkjun) Hýdroxýítrakónazól: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Þar sem ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi ítrakónazól notað samhliða efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli skal íhuga að nota aðra sveppalyfja meðferð.
Ítrakónazól/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar	
Ítrakónazól/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Posakónazól/efavírenz (-/400 mg einu sinni á dag)	Posakónazól: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G virkjun)	Forðast ber samtímis notkun posakónazóls og efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls nema ávinningur sjúklings af áframhaldandi meðferð sé meiri en áhættan.
Posakónazól/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Posakónazól/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Voríkónazól/efavírenz (200 mg tvisvar sinnum á dag/400 mg einu sinni á dag)	Voríkónazól: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavírenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (samkeppnishömlun á oxíderandi efnaskiptum) Samhliða gjöf ráðlagðra skammta af efavírenzi og voríkónazóli er frábending (sjá kafla 4.3).	Þar sem efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er föst skammtasamsetning og ekki hægt að breyta efavírenz skammtinum, má ekki gefa voríkónazól og efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl í samhliða meðferð.
Voríkónazól/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Voríkónazól/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Malaríulyf		
Artemeter/lumefantrín/efavírenz (20/120 mg tafla, 6 skammtar með 4 töflum hver í 3 daga/600 mg einu sinni á dag)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Tvíhýdróartemisinín (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrín: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavírenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 virkjun)	Þar sem minnkuð þéttni artemeters, tvíhýdróartemisiníns eða lumefantríns getur leitt til þess að verkun gegn malaríu minnki skal gæta varúðar þegar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og artemeter/lumefantrín töflur eru gefnar samhliða.
Artemeter/lumefantrín/ emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Artemeter/lumefantrín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atovaquon og proguanil hýdróklóríð/efavírenz (250/100 mg einn skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Forðast skal samtímis notkun atovaquons/proguanils og efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls.
Atovaquon og proguanil hýdróklóríð/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atovaquon og proguanil hýdróklóríð/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
KRAMPAstillandi LYF		

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Karbamazepín/efavírenz (400 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavírenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (minnkuð karbamazepín þéttni: CYP3A4 virkjun; minnkuð efavírenz þéttni: CYP3A4 og CYP2B6 virkjun) Samhliða gjöf stórra skammta af annaðhvort efavírenzi eða karbamazepíni hefur ekki verið rannsökuð.	Engar skammtaráðleggingar er hægt að gefa um gjöf efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls ásamt karbamazepíni. Íhuga á annað krampastillandi lyf. Fylgjast á reglulega með plasmagildum karbamazepíns.
Karbamazepín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Karbamazepín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi efni sem eru hvarfefni CYP ísóensíma	Milliverkanir ekki rannsakaðar m.t.t. efavírenz, emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíls. Það er hugsanleg minnkun eða aukning í plasmáþéttni fenýtóíns, fenóbarbítals og annarra krampastillandi efna sem eru hvarfefni CYP ísóensíma með efavírenzi.	Þegar efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er gefið samtímis krampastillandi lyfi sem er hvarfefni CYP ísóensíms, skal fylgjast reglubundið með gildum krampastillandi lyfsins.
Valpróínsýra/efavírenz (250 mg tvisvar sinnum á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf efavírenz. Takmörkuð gögn gefa til kynna að klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf valpróínsýru séu ekki fyrir hendi.	Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og valpróínsýru má gefa samhliða án skammtaaðlögunar. Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar meðhöndlun krampa.
Valpróínsýra/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Valpróínsýra/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Vígabatrín/efavírenz Gabapentín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Klínískt mikilvægar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem vígabatrín og gabapentín eru eingöngu útskilin óbreytt í þvagi og er ólíklegt að þau keppi um sömu umbrotaensím og brotthvarfsleiðir og efavírenz.	Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og vígabatrín eða gabapentín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Vígabatrín/emtrícítabín Gabapentín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Vígabatrín/tenófóvír tvísóproxíl Gabapentín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
BLÓÐÞYNNINGARLYF		
Warfarín/efavírenz Asenókúmaról/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Plasmáþéttni og áhrif warfaríns eða asenókúmaróls kunna að aukast eða minnka fyrir tilstilli efavírenz.	Þörf getur verið á skammtaaðlögun warfaríns eða asenókúmaróls þegar gefið með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli.
ÞUNGLYNDISLYF		
Sértækir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)		

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Sertralín/efavírenz (50 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 virkjun)	Þegar gefið samtímis efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli á að auka sertralín skammtana samkvæmt klínískri svörun.
Sertralín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Sertralín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Paroxetín/efavírenz (20 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Paroxetín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og Paroxetín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Paroxetín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Paroxetín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Flúoxetín/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Þar sem flúoxetín fer í gegnum svipað umbrot og paroxetín, þ.e. með miklum CYP2D6 hömlunaráhrifum, má búast við að milliverkun verði heldur ekki hvað varðar flúoxetín.	Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og flúoxetín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Flúoxetín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Flúoxetín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Noradrenalín og dópamín endurupptökuhemlar		
Búprópíón/efavírenz [150 mg einn skammtur (langvarandi losun)/600 mg einu sinni á dag]	Búprópíón: AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hýdroxýbúprópíón: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 virkjun)	Auka á búprópíón skammtana samkvæmt klínískri svörun, en ekki skal gefa meira en sem nemur hámarks ráðlögðum skammti af búprópíóni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Búprópíón/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Búprópíón/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
LYF FYRIR HJARTA OG ÆÐAKERFI		
Kalsíumgangalokar		

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Diltíazem/efavírenz (240 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Diltíazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetýl diltíazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-mónódesmethýl diltíazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavírenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4 virkjun) Aukning í efavírenz lyfjahvörfum er ekki talin klínískt marktæk.	Skammtaaðlögun diltíazems þegar gefið með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli á að fara eftir klínískri svörun (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir diltíazem).
Diltíazem/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Diltíazem/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Verapamíl, felódípín, nífedípín og níkardípín	Milliverkanir ekki rannsakaðar m.t.t. efavírenz, emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíls. Þegar efavírenz er gefið samtímis kalsíumgangaloka sem er hvarfefni CYP3A4 ensíms er hugsanlegt að plasmabéttni kalsíumgangalokans lækki.	Skammtaaðlögun kalsíumgangaloka þegar gefinn er samhliða efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli á að fara eftir klínískri svörun (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir kalsíumgangalokann).
LÍPÍÐLÆKKANDI LYF		
HMG-CoA redúktasahemlar		
Atorvastatín/efavírenz (10 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Heildar virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt atorvastatíns þegar gefið með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín).
Atorvastatín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Atorvastatín/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Pravastatín/efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Pravastatín: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Fylgjast á reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt pravastatíns þegar gefið með
Pravastatín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

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

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Etinýlestradíól/tenófóvír tvísóproxíl (-/245 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir verður að nota aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
Norgestímat/etinýlestradíól/ emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Stungulyf: depomedroxýprógesterón acetat (DMPA)/efavírenz (150 mg IM einn skammtur DMPA)	Í 3 mánaða rannsókn á milliverkunum kom ekki fram neinn sérstakur munur á MPA lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu meðferð gegn retróveirum með efavírenzi og sjúklingum sem ekki fengu meðferð gegn retróveirum. Aðrir rannsóknaraðilar fengu svipaðar niðurstöður en meiri munur var á MPA plasmaþéttni í seinni rannsókninni. Í báðum rannsóknunum héldust prógesteróngildi í plasma hjá sjúklingum sem fengu efavírenz og DMPA lág í samræmi við bælingu eggloss.	
DMPA/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
DMPA/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	Nota verður aðrar traustar getnaðarvarnir (verjur) í viðbót við hormónagetnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
Veffjalyf: etonógestrel/efavírenz	Búast má við minnkaðri útsetningu fyrir etonógestrel (CYP3A4 virkjun). Nokkrar tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu um að getnaðarvarnir hafi brugðist með etonógestrel hjá sjúklingum sem fá efavírenz.	
Etonógestrel/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Etonógestrel/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ónæmisbælandi lyf sem eru umbrotin af CYP3A4 (þ.m.t. cíklósporín, takrólímús, sírólímús)/efavírenz	Milliverkanir ekki rannsakaðar. Búast má við ↓ útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjunum (CYP3A4 virkjun). Ekki er talið að þessi ónæmisbælandi lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir efavírenzi.	Það getur þurft að aðlaga skammta af ónæmisbælandi lyfjunum. Mælt er með nákvæmu eftirliti með þéttni ónæmisbælandi lyfja í minnst tvær vikur (þar til stöðugri þéttni er náð) þegar meðferð með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli er hafin eða henni hætt.
Takrólímús/emtrícítabín/ tenófóvír tvísóproxíl (0,1 mg/kg einu sinni á dag/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Takrólímús: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24 klst.} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24 klst.} : ↔ Tenófóvír tvísóproxíl: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24 klst.} : ↔	
ÓPÍÓT		

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (efavírenz 600 mg, emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
Metadón/efavírenz (35-100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 virkjun) Í rannsókn á HIV sýktum sprautufíklum kom fram að samtímis notkun efavírenz og metadóns leiddi til lækkunar á plasmaþéttni metadóns og fráhvarfseinkenni ópíata komu í ljós. Metadónskammturinn var aukinn að meðaltali um 22% til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni.	Forðast skal samtímis gjöf efavírenz/emtrícítabín/ tenófóvír tvísóproxíls og metadón/efavírenz vegna hættu á lengingu QTc-bils (sjá kafla 4.3).
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl (40-110 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Þrátt fyrir minni útsetningu fyrir búprenorfin sýndu engir sjúklingar fráhvarfseinkenni. Ekki er víst að þörf sé á skammtaaðlögun búprenorfins þegar gefið með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli.
Metadón/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Búprenorfin/naloxon/efavírenz	Búprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbúprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavírenz: Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir.	
Búprenorfin/naloxón/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Búprenorfin/naloxón/tenófóvír tvísóproxíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

¹ Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóðrásinni.

Rannsóknir sem gerðar voru á öðrum lyfjum

Ekki komu fram klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar efavírenz var gefið ásamt azítromýcíni, cetírízíni, fosamprenavíri/ritónavíri, lorazepamí, zídóvúdíni, sýrubindandi lyfjum með ál/magnesíum hýdroxíði, famótídíni eða flúkónazóli. Hugsanlegar milliverkanir efavírenz og annarra azól sveppalyfja, svo sem ketókónazóls, hafa ekki verið rannsakaðar.

Ekki komu fram neinar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir þegar emtrícítabín var gefið ásamt stavúdíni, zídóvúdíni eða famciclóvíri. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfa milliverkanir komu fram þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samtímis emtrícítabíni eða ribavíríni.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstgjöf

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

Konur sem fá efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl eiga að forðast að verða þungaðar. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að fara í þungunarpróf áður en meðferð með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli hefst.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ávallt skal nota getnaðarvörn án hormóna (barrier contraception, (verju)) ásamt annarri getnaðarvörn (t.d. getnaðarvarnartöflum eða öðrum hormónagetnaðarvörnum, sjá kafla 4.5) meðan á efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl meðferð stendur.

Vegna þess hve helmingunartími efavírenz er langur er ráðlagt að nota fullnægjandi getnaðarvarnir í 12 vikur eftir að meðferð með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli lýkur.

Meðganga

Efavírenz

Borist hafa sjö afturvirkar tilkynningar um greiningar sem samræmast taugagangagöllum, þ.m.t. mengis og mænuhaull (meningomyelocoele), í öllum tilvikum hjá mæðrum sem voru útsettar fyrir efavírenzi (að undanskildum töflum sem innihalda fasta skammtasamsetningu af efavírenzi) á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Greint hefur verið frá tveimur viðbótartilvikum (1 framvirkt og 1 afturvirkt) þ.m.t. tilvikum sem samræmast taugagangagöllum í tengslum við töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír dísóproxíli. Orsakasamband milli þessara tilvika og notkunar efavírenz hefur ekki verið staðfest og samnefnari er ekki þekktur. Þar sem taugagangagallar eiga sér stað á fyrstu 4 vikum fósturþroska (en þá lokast taugagöngin), myndi hugsanleg áhætta varða konur sem eru útsettar fyrir efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

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

Vart varð við vansköpun hjá fósturum apa sem meðhöndlaðir voru með efavírenzi (sjá kafla 5.3).

Emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl

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

Ekki má nota efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl á meðgöngu nema meðferð með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

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

Til að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls á menn. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa efavírenz, emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíls á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

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

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

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

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

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls og varðandi stök innihaldsefni efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls í samsettri meðferð gegn retróveirum eru flokkaðar eftir líffærakerfi, tíðni og þeim virku innihaldsefnum efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls sem aukaverkanirnar eru raktar til, í eftirfarandi töflu 2. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Aukaverkanir í tengslum við notkun efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls

Allar aukaverkanir sem komu fram við meðferð og eru hugsanlega eða sennilega taldar tengjast efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli, sem tilkynnt var um í rannsókn AI266073 (í 48 vikur; $n = 203$) og ekki hafa verið settar í samhengi við stök innihaldsefni efavirenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls, eru:

Algengar:

- lysterleysi

Sjaldgæfar:

- munnþurrkur
- samhengislaust tal
- aukin matarlyst
- minnkuð kynhvöt
- vöðvaþrautir

Tafla 2: Aukaverkanir í tengslum við efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl flokkaðar eftir þeim virku innihaldsefnum efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls sem aukaverkanirnar eru raktar til

	Efavírenz	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Blóð og eitlar:</i>			
Algengar		daufkyrningafæð	
Sjaldgæfar		blóðleysi ¹	
<i>Önæmiskerfi:</i>			
Algengar		ofnæmisviðbrögð	
Sjaldgæfar	ofnæmi		
<i>Efnaskipti og næring:</i>			
Mjög algengar			blóðfosfatskortur ²
Algengar	þríglýseríðahækkun í blóði ³	blóðsykurshækkun, þríglýseríðahækkun í blóði	
Sjaldgæfar	kólesterólhækkun í blóði ³		blóðkalíumskortur ²
Mjög sjaldgæfar			mjólkursýrublóðsýring
<i>Geðræn vandamál:</i>			
Algengar	þunglyndi (alvarlegt hjá 1,6%) ³ , kvíði ³ , óeðlilegir draumar ³ , svefnleysi ³	óeðlilegir draumar, svefnleysi	
Sjaldgæfar	sjálfsvígstilraunir ³ , sjálfsvígshugleiðingar ³ , geðrof ³ , oflæti ³ , ofsóknarkennd ³ , ofskynjanir ³ , sæluvíma ³ , geðsveiflur ³ , ruglástand ³ , árásargirni ³ , geðstjarfi ³		
Mjög sjaldgæfar	sjálfsvíg ^{3,4} , hugvilla ^{3,4} , taugaveiklun ^{3,4}		
<i>Taugakerfi:</i>			
Mjög algengar		höfuðverkur	sundl
Algengar	samhæfingar- og jafnvægistruflanir tengdar truflunum á starfsemi litla heila ³ , svefndrungi (2,0%) ³ , höfuðverkur (5,7%) ³ , athyglisbrestur (3,6%) ³ , sundl (8,5%) ³	sundl	höfuðverkur
Sjaldgæfar	krampar ³ , minnisleysi ³ , óeðlilegar hugsanir ³ , ósamhæfing vöðvahreyfinga ³ , óeðlileg samhæfing ³ , æsingur ³ , skjálfti		
<i>Augu:</i>			
Sjaldgæfar	þokusýn		
<i>Eyru og vöndarhús:</i>			
Sjaldgæfar	eyrnasuð, svimi		
<i>Æðar:</i>			
Sjaldgæfar	andlitsroði		
<i>Meltingarfæri:</i>			
Mjög algengar		niðurgangur, ógleði	niðurgangur, uppköst, ógleði

	Efavírenz	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
Algengar	niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði	aukinn amýlasi að meðtöldum brisamýlasa, aukinn lípasi í sermi, uppköst, kviðverkur, meltingartruflanir	kviðverkur, uppþemba, vindgangur
Sjaldgæfar	brisdólga		brisdólga
<i>Lifur og gall:</i>			
Algengar	hækkaður aspartat amínótransferasi (AST), hækkaður alanín amínótransferasi (ALT), hækkaður gamma-glútamýltransferasi (GGT)	hækkaður AST og/eða hækkaður ALT í sermi, bilirúbínækkun í blóði	hækkaðir transamínasar
Sjaldgæfar	bráð lifrabólga		
Mjög sjaldgæfar	lifrabíln ^{3,4}		fituhrörnun í lifur, lifrabólga
<i>Húð og undirhúð:</i>			
Mjög algengar	útbrot (miðlungs-alvarleg, 11,6%, öll stig, 18%) ³		útbrot
Algengar	kláði	blöðruútbrot (vesicobullous), graftarbólubrot (pustular), dröfnuörðubrot, (maculopapular), útbrot, kláði, ofsakláði, litabreytingar á húð (litaraukning) ¹	
Sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt ³ , alvarleg útbrot (< 1%)	ofsabjúgur ⁴	
Mjög sjaldgæfar	ljósnæmishúðbólga		ofsabjúgur
<i>Stodkerfi og stodvefur:</i>			
Mjög algengar		hækkaður kreatínkinasi	
Sjaldgæfar			rákvöðvalýsa ² , vöðvaslen ²
Mjög sjaldgæfar			beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) ^{2,4} , vöðvakvilli ²
<i>Nýru og þvaghæri:</i>			
Sjaldgæfar			hækkað kreatínín, prótein í þvagi, aðlagður píplukvilli í nýrum þ.m.t. Fanconi heilkenni
Mjög sjaldgæfar			nýrnabilun (bráð og langvinn), brátt pípludrep, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millilífesnýrnabólga) ⁴ , nýrnaþvaghlaupssýki
<i>Æxlunarferi og brjóst:</i>			
Sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>			
Mjög algengar			þróttleysi
Algengar	þreyta	verkur, þróttleysi	

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

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

³ Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum.

⁴ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar hvað varðar ýmist efavírenz, emtrícítabín eða tenófóvír tvísóproxíl. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með efavírenzi í klínískum rannsóknum (n=3 969) eða fengu emtrícítabín í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (n=1 563) eða fengu tenófóvír tvísóproxíl í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni (n=7 319).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot

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

Geðræn einkenni

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

Einkenni frá taugakerfi

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

Lifrabíllun við notkun efavírenz

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Mjólkursýrublóðsýring

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

Efnaskiptabreytur

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

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

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

Beindrep

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

Börn

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

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánú eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga með væga skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

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

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

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð er hætt

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

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

Meðferð

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur og lyfhrif

Efavírenz er HIV-1 bakritahemill, sem ekki er núdeósíð (NNRTI). Efavírenz er HIV-1 bakritahemill en ekki í samkeppni við og veldur ekki marktækri hömlun á HIV-2 bakritaensíminu eða DNA fjölliðunarensímum (polymerases) í frumum (α , β , γ eða δ). Emtrícítabín er núdeósíðhliðstæða cýtidíns. Tenófóvír tvísóproxíl umbrotnar *in vivo* í tenófóvír, sem er núdeósíð einfosfat (núdeótíð) hliðstæða adenósín einfosfats.

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

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

Raflífeðlisfræði hjartans

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

Veiruhamlandi verkun *in vitro*

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

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

Ónæmi

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

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

Ónæmis gegn emtrícítabíni og tenófóvíri hefur orðið vart *in vitro* og hjá sumum HIV-1 sýktum sjúklingum vegna tilkomu M184V eða M184I skiptihvarfs í bakrita hvað varðar emtrícítabín og K65R skiptihvarfs í bakrita hvað varðar tenófóvír. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtrícítabíni höfðu krossónæmi gegn lamívúdíni, en héldu næmi sínu gagnvart dídánósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. K65R stökkbreytinguna er einnig hægt að finna með abacavíri eða dídánósíni og hún leiðir til skerts næmis gegn þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Fordast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna. K65R og M184V/I stökkbreytingarnar eru báðar að fullu næmar fyrir efavírenzi. Að auki var K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita valið af tenófóvíri og veldur örlítilli minnkun á næmi fyrir abacavíri, emtrícítabíni, lamívúdíni og tenófóvíri.

Sjúklingar þar sem HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri stökkbreytingar tengdar týmídínhlíðstæðum (*Thymidin analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum, sýndu minna næmi gagnvart tenófóvír tvísóproxíli.

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

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

- M184V/I stökkbreytingin kom fram í 2/19 (10,5%) stofnum hjá sjúklingum í efavírenz + emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópnum og í 10/29 (34,5%) stofnum hjá efavírenz + lamívúdín/zídóvúdín hópnum, (p-gildi < 0,05, í Fishers Exact prófi sem bar emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópinn saman við lamívúdín + zídóvúdín hópinn hjá öllum sjúklingum).
- Engin af þeim veirum sem greindar voru innihélt K65R eða K70E stökkbreytinguna.
- Arfgerðarónæmi við efavírenzi, aðallega með K103N stökkbreytingunni, myndaðist í veirum úr 13/19 (68%) sjúklingum í efavírenz + emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópnum og í veirum úr 21/29 (72%) sjúklingum í efavírenz + lamívúdín/zídóvúdín hópnum. Samantekt á þróun ónæmisstökkbreytinga má sjá í töflu 3.

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

	Efavírenz+ emtrícítabín+ tenófóvír tvísóproxíl (N=244)	Efavírenz+ lamívúdín/zídóvúdín (N=243)

ónæmisgreining í viku 144	19		31	
arfgerðir á meðferð (on-therapy genotypes)	19	(100%)	29	(100%)
efavírenz ónáemi 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-gildi < 0,05, Fishers Exact próf sem ber efavírenz + emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl hópin saman við efavírenz + lamívúdín/zídóvúdín hópin hjá öllum sjúklingum.				
¹ Aðrar efavírenz ónáemis stökkbreytingar þ.m.t. A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), og M230L (n=1).				
² Stökkbreytingar tengdar týmíndihliðstæðum þ.m.t. D67N (n=1) og K70R (n=1).				

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

Vinsamlegast athugið Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hin stöku innihaldsefni til frekari upplýsinga hvað varðar *in vivo* ónáemi gagnvart þessum lyfjum.

Verkun og öryggi

Í 144 vikna opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934) fengu HIV-1 sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð gegn retróveirum áður, annaðhvort einn skammt á dag af efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli eða fasta samsetningu lamívúdíns og zídóvúdíns tvisvar á dag og efavírenz einu sinni á dag (sjá vinsamlegast Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl). Sjúklingum sem luku 144 meðferðarvikum í öðrum hvorum meðferðarhópnum í rannsókn GS-01-934 var gefinn kostur á að flytjast yfir á tveggja ára opið (open-label) framhaldsstig efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl rannsóknarinnar (tekið á fastandi maga). Upplýsingar eru fyrir hendi hvað varðar 286 sjúklinga sem skiptu yfir í efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl: 160 höfðu áður fengið efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl og 126 höfðu áður fengið lamívúdín/zídóvúdín og efavírenz. Hárrí tíðni veirufræðilegrar bælingar var viðhaldið hjá sjúklingum úr báðum upprunalegu meðferðarhópnum sem fengu síðan efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl á opnu framhaldsstigi rannsóknarinnar. Eftir 96 vikna meðferð með efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli hélst HIV-1 RNA veirufjöldi í sermi < 50 eintök/ml hjá 82% sjúklinga og < 400 eintök/ml hjá 85% sjúklinga (sem áætlað var að meðhöndla (ITT), upplýsingar vantar=brestur).

Rannsókn AI266073 var 48 vikna opin slembiröðuð klínísk rannsókn á HIV sjúklingum þar sem virkni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl er borin saman við meðferð gegn retróveirum sem samanstendur af að minnsta kosti tveimur nukleósíð eða nukleótíð bakritahemlum (NRTI) með próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er nukleósíð; þó ekki meðferð sem felur í sér öll innihaldsefni efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls (efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl). Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl var gefið á fastandi maga (sjá kafla 4.2). Sjúklingarnir höfðu hvorki upplifað veirufræðilegan brest á undangenginni meðferð gegn retróveirum

né höfðu haft þekkta HIV-1 stökkbreytingu sem olli ónæmi gegn einu af þremur virkum innihaldsefnum efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls, og höfðu verið veirufræðilega bældir í a.m.k. þrjá mánuði við grunnlínugildi. Sjúklingarnir voru annaðhvort færðir yfir á efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (N = 203) eða héldu áfram upprunalegri meðferð (N = 97). Fjörtíu og átta vikna niðurstöður gáfu til kynna að mikil veirufræðileg bæling hélt áfram, sambærilegt við upphaflegu meðferðaráætlunina, hjá sjúklingum sem höfðu verið slembiráðaðir og færðir yfir á efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl meðferð (sjá töflu 4).

Tafla 4: 48 vikna niðurstöður um virkni úr rannsókn A1266073 þar sem efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl var gefið veirufræðilega bældum sjúklingum í samhliða meðferð gegn retróveirum

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

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

M: Vantar

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

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

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

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

Fyrri meðferð með lyfjum sem eru í efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli (N=299)	Fyrri meðferð með NNRTI (N=104)	Fyrri meðferð með próteasahemlum (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Engar upplýsingar eru enn fyrir hendi úr klínískum efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

rannsóknunum á sjúklingum sem ekki eru meðferðarreyndir eða á sjúklingum sem áður hafa verið í mjög umfangsmiklum meðferðum. Engin klínísk reynsla er af notkun efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum þar sem meðferð gegn retróveirum hefur brugðist ein sér eða ásamt öðrum lyfjum gegn retróveirum.

Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hjá börnum yngri en 18 ára.

5.2 Lyfjahlvörf

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

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

Breytur	Efavírenz (n=45)			Emtrícítabín (n=45)			Tenófóvír tvísóproxíl (n=45)		
	Próf	Viðmið	GMR (%) (90% CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90% CI)	Próf	Viðmið	GMR (%) (90% CI)
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·klst./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_{in} (ng·klst./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} (klst.)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

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

Viðmið: Einn skammtur af 600 mg efavírenz töflu, 200 mg emtrícítabín hylki og 245 mg tenófóvír tvísóproxíl töflu tekinn á fastandi maga.

Próf og viðmið eru skv. meðalgildum (% frávikshlutfall)

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

Frásög

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

Emtrícítabín frásogast hratt og næst hámarksþéttni í plasma 1 til 2 klukkustundum eftir að skammtur

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

Eftir að HIV-1 sýktum einstaklingum hafði verið gefinn einn 245 mg skammtur af tenófóvír tvísóproxíli á fastandi maga, náðist hámarksþéttni tenófóvírs á einni klukkustund og gildi $C_{\max}$ og AUC (meðalgildi $\pm$ staðalfrávik) (% frávikshlutfall (CV)) voru $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%) og $2\,287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{klst./ml}$ (30%), hvort um sig. Aðgengi tenófóvírs til inntöku úr tenófóvír tvísóproxíli hjá fastandi sjúklingum var um 25%.

Fæðuáhrif

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

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

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

Dreifing

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

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

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

Umbrot

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

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

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz örvar CYP3A4 og CYP2B6, og veldur þannig innleiðingu á eigin umbrotum, sem kann að skipta máli hjá sumum sjúklingum við klínískar aðstæður. Í heilbrigðum sjálfbóðaliðum leiddi gjöf endurtekinna 200 mg – 400 mg skammta á dag í 10 daga til minni

uppsöfnunar en búist var við (22 til 42% minni) og styttri lokahelmingunartíma, þ.e. 40 til 55 klukkustunda (helmingunartími eftir stakan skammt er 52 til 76 klst.). Einnig hefur verið sýnt fram á að efavírenz örvar UGT1A1. Útsetning fyrir raltegravíri (hvarfefni UGT1A1) minnkar þegar efavírenz er til staðar (sjá kafla 4.5, tafla 1). Þó *in vitro* upplýsingar bendi til þess að efavírenz hamli CYP2C9 og CYP2C19, hafa komið fram misvísandi tilkynningar varðandi bæði aukna og minnkaða útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma við samtímis lyfjagjöf efavírenz *in vivo*. Bein áhrif samtímis lyfjagjafar eru ekki ljós.

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

Brotthvarf

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

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

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

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur

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

Kyn

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

Þjóðernislegur uppruni

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

Börn

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Meðaltal (% frávíkshlutfall (CV)) útsetningar fyrir emtrícítabíni jókst úr 12 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (25%) hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 20 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (6%) hjá sjúklingum með væga skerta nýrnastarfsemi, 25 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (23%) hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 34 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (6%), hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Meðaltal (%CV) útsetningar fyrir tenófóvíri jókst úr 2 185 $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (12%) hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 3 064 $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (30%) hjá sjúklingum með væga skerta nýrnastarfsemi, 6 009 $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (42%) hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 15 985 $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (45%), hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa blóðskilun jókst lyfjaútsetning milli skilunarlota umtalsvert á 72 klst. í 53 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (19%) af emtrícítabíni og á 48 klst. í 42 857 $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (29%) af tenófóvíri.

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

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

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Efavírenz

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

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

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

Emtrícítabín

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

Tenófóvír tvísóproxíl

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

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

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

Rannsóknir á eiturvekunum á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturnarannsóknunum á tenófóvír tvísóproxíli minnkuðu hins vegar lífslíkur og

þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Samhliða notkun emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýl sellulósi
Natríum lárýlsúlfat
Natríum kroskarmellósi
Rautt járnnoxíð (E172)
Magnesíum sterat
Natríum stearylfúmarat

Filmuhúð

Pólý(vínýl alkóhól)
Makrógól 3350
Títan tvíoxíð (E171)
Talkúm
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir við geymslu í upprunalegum umbúðum við lægri hita en 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Geymsluaðstæður eftir fyrstu opnun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hápéttni pólýetýlen (HDPE) glas með innsigluðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með innfelldu þurrkhylli úr kísilgeli.
Pakkningastærðir: 30 filmuhúðaðar töflur og 90 (3x30) filmuhúðaðar töflur (3 glös með 30 töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1263/001 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. febrúar 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

- Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmhúðaðar töflur
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavirenzi, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem súccínat).

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir ef geymt við lægri hita en 25°C.
Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1263/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

LÍMMIDI á glas

1. HEITI LYFS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem súccínat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir ef geymt við lægri hita en 25°C.
Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
efavirenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (efavirenzum/emtricitabinum/tenofovírum disoproxilum)

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

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

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

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

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

Ekki má nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavirenzi, emtricitabíni, tenófóvíri, tenófóvír tvísóproxíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartasjúkdóm, eins og óeðlilegt rafboð sem kallast lenging á QT-bili, sem setur þig í aukna hættu á að fá alvarlegar hjartsláttartruflanir (margbreytilegan sleglahraðtakt).**
- ef einhver fjölskyldumeðlimur (foreldrar, afar eða ömmur, bræður eða systur) hefur látist skyndilega vegna hjartasjúkdóms eða fæðst með hjartasjúkdóm.

- ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með hátt eða lágt gildi blóðsalta á borð við kalíum eða magnesíum í blóðinu.
- **ef þú ert að taka** einhver eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka”):
 - **astemizól eða terfenadín** (notað til meðferðar við ofnæmiskvefi eða öðru ofnæmi)
 - **bepíridíl** (notað til meðferðar við hjartasjúkdómi)
 - **císapríð** (notað til meðferðar við brjóstsviða)
 - **elbasvír/grazoprevír** (notað til meðferðar við lifrabólgu C)
 - **ergot alkalóíð** (t.d. ergotamín, tvíhýdróergotamín, ergonóvín og metýlrgonóvín) (notað til meðferðar við mígreni og höfuðtaugakveisum)
 - **míðazólám eða tríazólám** (svefnlyf)
 - **pímózíð, ímípramín, amitríptýlín eða klómípramín** (notað til meðferðar við tilteknum geðsjúkdómum)
 - **Jóhannesarjurt/jónsmessurunni/hýperísín** (*Hypericum perforatum*) (náttúruleyfi notað við þunglyndi og kvíða)
 - **voríkónazól** (notað til meðferðar við sveppasýkingum)
 - **flekainíð, metóprólól** (notað við óreglulegum hjartslætti)
 - **tiltekin sýklalyf** (makrólíð, flúórókínólón, ímíðazól)
 - **tríazól sveppalyf**
 - **tiltekin malaríulyf**
 - **metadón** (notað til að meðhöndla ópíóíðafíkn)

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er notað.

- Lyf þetta veitir ekki lækningu á HIV sýkingu. Meðan á töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka stendur geta enn komið fram sýkingar eða önnur veikindi í tengslum við HIV sýkingu.
- Þú verður að vera undir læknishendi meðan á töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka stendur.
- **Láttu lækinn vita:**
 - **ef þú ert að taka önnur lyf** sem innihalda efavírenz, emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka á ekki að taka samhliða neinu þessara lyfja.
 - **ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm** eða ef nýrnakvillar hafa komið fram á prófum. Ekki er mælt með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ef þú ert með miðlungsmikinn eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er vanalega ekki tekið með öðrum lyfjum sem geta skaðað nýrun (sjá *Notkun annarra lyfja samhliða*)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Sé það óhjákvæmilegt mun lækinn fylgjast með nýrnastarfseminni vikulega.

- **ef þú ert með hjartasjúkdóm, eins og óeðlilegt rafboð sem kallast lenging á QT-bili.**
 - **ef þú hefur verið með geðsjúkdóm,** að meðtöldu þunglyndi, eða misnotað áfengi eða fíkniefni. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur til depurðar, ert með sjálfsvígshugsanir eða undarlegar hugsanir (sjá 4. kafla, *Hugsanlegar aukaverkanir*).
 - **ef þú hefur fengið krampa (köst eða flog)** eða ef þú ert í krampastillandi meðferð með lyfjum á borð við karbamazepín, fenóbarbítal og fenýtóín. Sértu að taka einhvert þessara lyfja getur verið að lækinn þurfi að skoða þéttni krampastillandi lyfsins í blóðinu til að tryggja að notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hafi ekki áhrif á það. Verið getur að lækinn ávísi annars konar krampastillandi lyfi.
 - **ef þú hefur haft lifrarsjúkdóm að meðtalinni langvinnri, virkri lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm að meðtalinni langvinnri lifrabólgu B eða C sem fá blöndu lyfja gegn retróveirum eru í meiri hættu á að fá alvarlega og hugsanlega lífshættulega lifrarsjúkdóma. Verið getur að lækinn fyrirskipi blóðrannsóknir til að fylgjast með starfsemi lifrar eða láti þig skipta um lyf. **Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm áttu ekki að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (sjá framar í kafla 2, *Ekki má nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Ef þú ert með sýkingu af lifrabólgu B mun lækinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun sé best fyrir þig. Tenofovír tvísóproxíl og emtrícítabín, tvö af virku innihaldsefnunum í Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, hafa sýnt einhverja virkni gegn lifrabólgu B veiru þó emtrícítabín hafi ekki hlotið samþykki sem meðferð við sýkingu af lifrabólgu B. Einkenni þinnar lifrabólgu geta versnað eftir að notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hefur verið stöðvuð. Þá getur verið að lækinn fyrirskipi blóðrannsóknir reglulega til að fylgjast með lifrarstarfseminni (sjá kafla 3, *Ef hætt er að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Burtséð frá því hvort þú hefur haft lifrarsjúkdóm, mun lækinn íhuga reglulegar blóðrannsóknir til að fylgjast með lifrarstarfseminni.
 - **ef þú ert eldri en 65 ára.** Ekki hefur nægur fjöldi sjúklinga yfir 65 ára aldri verið rannsakaður. Ef þú ert eldri en 65 ára og færð Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, fylgist lækinn grannt með þér.
- **Þegar þú ert farinn að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skaltu vera á varðbergi gagnvart:**

- **merkjum um sundl, svefnörðugleika, sljóleika, einbeitingarerfiðleika eða óeðlilegar draumfarir.** Þessar aukaverkanir geta komið fram fyrstu 1 til 2 daga meðferðarinnar og hverfa yfirleitt eftir fyrstu 2 til 4 vikurnar.
- **öllum merkjum um útbrot á húð.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka getur valdið útbrotum. Ef vart verður við einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita á að hætta að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og láta lækinn strax vita. Ef þú hefur fengið útbrot við töku annars bakritahemils sem er ekki núkleósíð (NNRTI) geturðu frekar átt á hættu að fá útbrot með Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- **öllum merkjum um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnémi) og sögu um tækifærissýkingu geta komið fram merki og einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga skömmu eftir að meðferð gegn HIV er hafin. Talið er að

Þessi einkenni stafi af því að ónæmissvörun líkamans hafi eflst sem geri það að verkum að líkaminn sé fær um að berjast gegn sýkingum sem geta hafa verið til staðar án sýnilegra einkenna. Láttu lækninn tafarlaust vita verði vart við einhver einkenni sýkingar.

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

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

Beinkvillar (langvarandi eða versnandi beinverkir sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir beinverkjum eða beinbrotnar.

Tenófóvír tvísóproxíl getur einnig dregið úr beinþéttni. Greinilegst var beintapið í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð við HIV með tenófóvír tvísóproxíli samhliða örvuðum próteasahemli.

Almennt er lítið vitað um langtíma áhrif tenófóvír tvísóproxíls á beinheilsu og hættu á beinbrotum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum.

Láttu lækninn vita ef þú ert með beinþynningu. Sjúklingar með beinþynningu eru í aukinni hættu á að beinbrotna.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Þú mátt ekki nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka með tilteknum lyfjum. Þau eru talin upp í *Ekki má nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka* í byrjun kafla 2. Meðal þeirra eru nokkur algeng lyf og nokkur náttúrulyf, að meðtalinni jóhannesarjurt/jónsmessurunna/hýperísíni (*hypericum perforatum*), sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

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

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

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

- amínóglýkósíð, vankómýcín (lyf við bakteríusýkingum)
- foskarnet, gancíklóvír, cídófóvír (lyf við veirusýkingum)

- amfóterícín B, pentamídín (lyf við sveppasýkingum)
- interleukín-2 (til meðferðar við krabbameini)
- bólgueyðandi gígtarlyf (NSAIDs, til að draga úr verkjum í beinum eða vöðvum)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka getur haft milliverkanir við önnur lyf, meðal annars náttúrulyf svo sem ginkgo biloba. Þetta getur haft áhrif á magn Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eða annarra lyfja í blóði. Það getur komið í veg fyrir að lyfin virki sem skyldi eða aukaverkanir geta versnað. Stundum getur lækinn þurft að aðlaga skammtinn eða fylgjast með blóðgildum. **Áríðandi er að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka einhver eftirtalinna lyfja:**

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

- **Diltíazem eða svipuð lyf (sem nefnast kalsíumgangalokar):** Þegar þú ferð að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gæti lækinn þurft að aðlaga skammtinn á kalsíumgangalokanum.
- **Lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra (einnig nefnd ónæmisbælandi lyf)** svo sem cíklósporín, sírólímús eða takrólímús. Þegar notkun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er hafin eða henni hætt mun lækinn hafa náði eftirlit með blóðvökvabéttni ónæmisbælandi lyfsins og hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt.
- **Warfarín eða asenókúmaról** (lyf til að draga úr blóðsegamyndun): Lækinn gæti þurft að aðlaga skammtinn af warfaríni eða asenókúmaróli.
- **Ginkgo biloba** (náttúrulyf).

Meðganga og brjóstagjöf

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

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

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

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

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

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

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

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

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka getur valdið sundli/svima, skertri

einbeitingu og sljóleika. Akið ekki og notið hvorki tæki né vélar ef þessi áhrif gera vart við sig.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Ráðlagður skammtur er:

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

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

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

Ef notaður er stærri skammtur af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

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

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

Ef hætt er að nota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

Ef þú ert bæði með HIV sýkingu og lifrabólgu B er sérlega áriðandi að stöðva ekki Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka meðferðina nema tala við læknum fyrst. Hjá sumum sjúklingum hafa blóðrannsóknir eða einkenni gefið vísbendingar um að lifrabólga hafi versnað eftir að hætt hefur verið að nota emtricitabín eða tenófóvír tvísóproxíl (tvö af þremur virkum innihaldsefnum Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Ef töku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er hætt getur verið að lækningin mæli með því að hafin sé á ný meðferð gegn lifrabólgu B. Þú getur þurft að fara í blóðrannsóknir í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versunar lifrabólgu en það getur verið lífshættulegt.

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: láttu læknum vita tafarlaust

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

→ Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú heldur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu.

Aðrar hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

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

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

- skemmdir í nýrnapiplum

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

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

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

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

→ Ef þú telur að þú sért með einhverja af þessum alvarlegu aukaverkunum skaltu ræða við lækninn.

Algengustu aukaverkanir

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

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

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

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

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

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

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

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- lítinn fjöldi hvítra blóðkorna (fækkun hvítra blóðkorna getur gert þig næmari fyrir sýkingum)
- vandamál í lifur og brisi

- aukning á fitusýrum (þríglýseríðum), bilirúbíni eða sykursýrindum í blóði

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

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

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

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

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

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

- útbrot á húð með kláða vegna viðbragða við sólarljósi

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, ef geymt við lægri hita en 25°C.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur

- Virku innihaldsefni eru efavirenz, emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavirenzi, 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem súccínat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýl sellulósi, natríum lárýlsúlfat, natríum kroskarmellósi, rautt járnnoxíð (E172), magnesíum sterat, natríum stearylíumarat.
Filmuhúð: pólý(vínýl alkóhól), makrógól 3350, títan tvíoxíð (E171), talkúm, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172). Sjá kafla 2 „Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og pakkingastærðir

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósappelsínubleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með skásníðnum brúnum. Stærð töflu: 20 x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er fáanlegt í glösum með 30 töflum, með innsigluðu barnaöryggisloki með innfelldu þurrkhyli, sem hjálpar við að verja töflurnar gegn raka. Eftirfarandi pakkingastærðir eru fáanlegar: öskjur sem innihalda 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum eða 90 (3 glös með 30) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

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

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: (+354) 534 3500

Italia

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.