

8. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s.", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33315

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lyserød, kapselformet, bikonveks, filmovertrukket tablet, der måler ca. 20 × 11 mm, præget med »CL 81« på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

Der er ingen tilgængelige data til at understøtte fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil og andre antiretrovirale lægemidler.

**4.2 Dosering og administration**

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

Dosering

*Voksne*

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

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

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

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

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

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

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

*Dosisjustering*

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

Særlige populationer

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

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

*Pædiatrisk population*

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

Administration

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

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svært nedsat leverfunktion (CPT-klasse C) (se pkt. 5.2).

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

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

Samtidig administration med voriconazol. Efavirenz reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant, mens voriconazol også reducerer plasmakoncentrationen af efavirenz signifikant. Da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." er et fast dosis-kombinationsprodukt, kan efavirenzdosis ikke ændres (se pkt. 4.5).

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

Administration til patienter med:

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

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

Disse lægemidler omfatter:

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Samtidig administration med andre lægemidler

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

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

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

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

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

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

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

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

Opportunistiske infektioner

Patienter, der får fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre hiv-relaterede komplikationer og bør derfor fortsætte under tæt klinisk observation af læger, der har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Virkning af mad

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

Leversygdom

Farmakokinetik, sikkerhed og virkning af fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil er ikke klarlagt hos patienter med signifikante, tilgrundliggende leversygdomme (se pkt. 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." er kontraindiceret hos patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Da efavirenz hovedsageligt metaboliseres ved hjælp af CYP-systemet, bør forsigtighed udvises ved administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." til patienter med let nedsat leverfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt med henblik på efavirenz-bivirkninger, især symptomer fra nervesystemet. Der bør regelmæssigt udføres laboratorietests til evaluering af deres leversygdom (se pkt. 4.2).

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

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

*Leverproblemer*

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

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

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

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

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

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

QTc-forlængelse

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

Psykiske symptomer

Psykiske bivirkninger er indberettet hos patienter behandlet med efavirenz. Patienter med psykiatriske lidelser i anamnesen synes at have større risiko for alvorlige psykiske bivirkninger. Specielt har svær depression været mere hyppig hos patienter med depression i anamnesen. Efter markedsføring har der ligeledes været indberetninger vedrørende svær depression, selvmord, vrangforestillinger, psykose-lignende adfærd og katatoni. Patienterne bør rådes til straks at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer som svær depression, psykose eller selvmordstanker, med henblik på vurdering af, om symptomerne er relateret til brugen af efavirenz. Hvis dette er tilfældet, bør det besluttes, hvorvidt risici ved fortsat behandling overstiger fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

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

Kramper

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

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

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

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

Virkning på knogler

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

Fald i knoglemineraltætheden (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter. Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

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

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

Hudreaktioner

Der er indberettet let til moderat udslæt som følge af de individuelle komponenter i fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Udslæt associeret med efavirenz forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling. Relevante antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde udslættets forsvinden.

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

Vægt og metaboliske parametre

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

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekrose

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

Patienter med hiv-1 med stammer som har mutationer

Fast dosis-kombination af efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil bør undgås til patienter inficeret med hiv-1, som har K65R-, M184V/I- eller K102N-mutationer (se pkt. 4.1 og 5.1).

Ældre

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

Hjælpestoffer

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

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

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

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

Interaktion med cannabinoid-test

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

Kontraindikationer for samtidig brug

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

*Elbasvir/grazoprevir*

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

*Voriconazol*

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

*Perikon* (*Hypericum perforatum*)

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

*QT-forlængende lægemidler*

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

Samtidig brug frarådes

*Atazanavir/ritonavir*

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

*Didanosin*

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

*Sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*

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

*Lægemidler som udskilles gennem nyrerne*

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

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

*Praziquantel*

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

Andre interaktioner

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

**Tabel 1: Interaktion mellem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." eller dets individuelle komponenter og andre lægemidler**

| **Lægemiddel iht. terapeutisk område** | **Virkning på lægemiddelkoncentration**  **Gennemsnitlig ændring (%) i AUC,**  **Cmax, Cmin med 90% konfidensintervaller hvis muligt**  **(mekanisme)** | **Anbefaling vedr. samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s."  (efavirenz 600 mg,  emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)** |
| --- | --- | --- |
| ***ANTIINFEKTIVA*** | | |
| **Hiv-antivirale lægemidler** | | |
| **Proteasehæmmere** | | |
| Atazanavir/ritonavir/ tenofovirdisoproxil  (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | Atazanavir:  AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3)  Cmax: ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5)  Cmin: ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10)  Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og tenofovir medførte øget eksponering for tenofovir. Højere tenofovir-koncentrationer kunne forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, inklusive nyrelidelser. | Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." frarådes. |
| Atazanavir/ritonavir/ efavirenz  (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d.,  alle administreret sammen med mad)  Atazanavir/ritonavir/ efavirenz  (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alle administreret sammen med mad) | Atazanavir (pm):  AUC: ↔\* (↓ 9% til ↑ 10%)  Cmax: ↑ 17%\* (↑ 8 til ↑ 27)  Cmin: ↓ 42%\* (↓ 31 til ↓ 51)  Atazanavir (pm):  AUC: ↔\*/\*\* (↓ 10% til ↑ 26%)  Cmax: ↔\*/\*\* (↓ 5% til ↑ 26%)  Cmin: ↑ 12%\*/\*\* (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4-induktion).  \* Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir  100 mg q.d. om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavirs Cmin kan have negativ indflydelse på virkningen af atazanavir.  \*\* Baseret på historisk sammenligning.  Samtidig administration af efavirenz og atazanavir/ritonavir frarådes. |  |
| Atazanavir/ritonavir/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Darunavir/ritonavir/ efavirenz  (300 mg b.i.d.\*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  \*lavere end de anbefalede doser; lignende fund forventes med de  anbefalede doser. | Darunavir:  AUC: ↓ 13%  Cmin: ↓ 31%  Cmax: ↓ 15%  (CYP3A4-induktion)  Efavirenz:  AUC: ↑ 21%  Cmin: ↑ 17%  Cmax: ↑ 15%  (CYP3A4-hæmning) | Efavirenz/emtricitabin/  tenofovirdisoproxil i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt kan medføre suboptimal darunavir Cmin. Hvis Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." skal anvendes sammen med darunavir/ritonavir, bør regimet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt anvendes. Darunavir/ritonavir bør anvendes med forsigtighed sammen med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." Se afsnittet om ritonavir nedenfor. Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, især hos patienter med underliggende systemisk sygdom eller nyresygdom, eller hos patienter, som får nefrotoksiske lægemidler. |
| Darunavir/ritonavir/ tenofovirdisoproxil  (300 mg b.i.d.\*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)  \*lavere end den anbefalede dosis | Darunavir:  AUC: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 22%  Cmin: ↑ 37% |
| Darunavir/ritonavir/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. På grund af forskellige eliminationsveje forventes ingen interaktion. |
| Fosamprenavir/ritonavir/ efavirenz  (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og fosamprenavir/ritonavir kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Se afsnittet om ritonavir nedenfor. |
| Fosamprenavir/ritonavir/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Fosamprenavir/ritonavir/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Indinavir/efavirenz  (800 mg q8t/200 mg q.d.) | Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Indinavir:  AUC: ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47)  Cmin: ↓ 40%  Der sås en lignende reduktion i indinavir-eksponering, når indinavir 1.000 mg q8t blev givet sammen med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion).  Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en protease-hæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor. | Der er kun utilstrækkelige data til doseringsanbefaling for indinavir, når dette doseres sammen med kombinationen af efavirenz/emtricitabin/  tenofovirdisoproxil. Den kliniske signifikans af reducerede indinavirkoncentrationer er ikke fastslået, men omfanget af den observerede farmakokinetiske interaktion bør overvejes, når der vælges et regime, der indeholder både efavirenz, et af indholdsstofferne i Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s.", og indinavir. |
| Indinavir/emtricitabin  (800 mg q8h/200 mg q.d.) | Indinavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔ |
| Indinavir/ tenofovirdisoproxil  (800 mg q8h/245 mg q.d.) | Indinavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↔ |
| Lopinavir/ritonavir/ tenofovirdisoproxil  (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) | Lopinavir/ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38)  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)  Højere tenofovir-koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, inklusive nyresygdomme. | Der er kun utilstrækkelige data til doseringsanbefaling for lopinavir/ritonavir, når disse doseres sammen med fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/  tenofovirdisoproxil. Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." frarådes. |
| Lopinavir/ritonavir  bløde kapsler eller oral opløsning/efavirenz  Lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz  (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Betydelige fald i lopinavir-eksponering, hvilket nødvendiggør dosisjustering af lopinavir/ritonavir. Når det blev anvendt i kombination med efavirenz og to NRTIer, gav lopinavir/ritonavir 533/133 mg (bløde kapsler) to gange dagligt de samme lopinavirplasma-koncentrationer sammenlignet med lopinavir/ritonavir (bløde kapsler) 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz (historiske data).  Lopinavir koncentrationer:  ↓ 30-40%  Lopinavir-koncentrationer: samme som for lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt uden efavirenz. Justering af lopinavir-/ritonavirdosis er nødvendig ved administration sammen med efavirenz.  Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en protease-hæmmer se afsnittet om ritonavir nedenfor |
| Lopinavir/ritonavir/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Ritonavir/efavirenz  (500 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Ritonavir:  AUC morgen: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33)  AUC aften: ↔  Cmax morgen: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38)  Cmax aften: ↔  Cmin morgen: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)  Cmin aften: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)  Efavirenz:  AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34)  Cmax: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26)  Cmin: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)  (hæmning af CYP-medieret oxidativ metabolisme)  Når efavirenz blev givet sammen med ritonavir 500 mg eller 600 mg to gange dagligt, tåltes kombinationen ikke godt (f.eks. forekom svimmelhed, kvalme, paræstesi og forhøjede leverenzymer). Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige vedr. tolerance over for efavirenz sammen med lav-dosis ritonavir (100 mg, én eller to gange dagligt). | Samtidig administration af ritonavir i doser på 600 mg og Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." frarådes. Når Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." anvendes sammen med lav-dosis ritonavir, bør muligheden for øget forekomst af efavirenz-associerede bivirkninger overvejes pga. mulig farmakodynamisk interaktion |
| Ritonavir/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Ritonavir/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Saquinavir/ritonavir/ efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt.  Mht. samtidig administration af efavirenz og lav-dosis ritonavir i kombination med en proteasehæmmer se afsnittet om ritonavir ovenfor. | Kun utilstrækkelige data er tilgængelige til en doseringsanbefaling for saquinavir/ritonavir, når dette doseres sammen med fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/  tenofovirdisoproxil. Samtidig administration af saquinavir/ritonavir og Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." frarådes. Anvendelse af Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." i kombination med saquinavir som den eneste proteasehæmmer frarådes. |
| Saquinavir/ritonavir/ tenofovirdisoproxil | Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret samtidig med saquinavir forstærket med ritonavir. |
| Saquinavir/ritonavir/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **CCR5-antagonister** | | |
| Maraviroc/efavirenz  (100 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Maraviroc:  AUC12t: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51)  Cmax: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62)  Efavirenzkoncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning. | Se produktresuméet for det lægemiddel, der indeholder maraviroc. |
| Maraviroc/ tenofovirdisoproxil  (300 mg b.i.d./245 mg q.d.) | Maraviroc:  AUC12t: ↔  Cmax: ↔  Tenofovir-koncentrationer er ikke målt, der forventes ingen virkning. |
| Maraviroc/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **Integrase *strand transfer*-hæmmer** | | |
| Raltegravir/efavirenz  (400 mg enkeltdosis/-) | Raltegravir:  AUC: ↓ 36%  C12t: ↓ 21%  Cmax: ↓ 36%  (UGT1A1-induktion) | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og raltegravir kan administreres samtidigt uden dosisjustering. |
| Raltegravir/ tenofovirdisoproxil  (400 mg b.i.d./-) | Raltegravir:  AUC: ↑ 49%  C12t: ↑ 3%  Cmax: ↑ 64%  (interaktionsmekanismen er ukendt)  Tenofovir:  AUC: ↓ 10%  C12t: ↓ 13%  Cmax: ↓ 23% |
| Raltegravir/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **NRTIer og NNRTIer** | | |
| NRTIer/efavirenz | Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med efavirenz og NRTIer bortset fra lamivudin, zidovudin og tenofovirdisoproxil. Klinisk signifikante interaktioner blev ikke fundet og forventes ikke, da NRTIer metaboliseres via en anden vej end efavirenz, og det ville være usandsynligt, at de ville konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje. | Grundet ligheden mellem lamivudin og emtricitabin, Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s."-komponent, bør Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." ikke gives samtidigt med lamivudin (se pkt. 4.4). |
| NNRTIer/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. | Da anvendelse af to NNRTIere ikke viste sig at være gavnligt mht. virkning og sikkerhed anbefales samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og en anden NNRTIer ikke. |
| Didanosin/ tenofovirdisoproxil | Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin medførte en stigning på 40-60% i systemisk eksponering for didanosin. | Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og didanosin frarådes.  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion. |
| Didanosin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Didanosin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **Hepatitis C antivirale lægemidler** | | |
| Elbasvir/grazoprevir +  efavirenz | Elbasvir:  AUC: ↓ 54%  Cmax: ↓ 45%  (CYP3A4- eller P-gp-induktion – virkning på elbasvir)  Grazoprevir:  AUC: ↓ 83%  Cmax: ↓ 87%  (CYP3A4- eller P-gp-induktion – virkning på grazoprevir)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔ | Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret, da det kan medføre tab af virologiske respons på elbasvir/grazoprevir. Dette skyldes signifikante fald i plasmakoncentrationerne af elbasvir/grazoprevir på grund af CYP3A4- eller P-gp-induktion. Se produktresuméet for elbasvir/grazoprevir for yderligere oplysninger. |
| Glecaprevir/pibrentasvir/ Efavirenz | *Forventet:*  Glecaprevir: ↓  Pibrentasvir: ↓ | Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med efavirenz, et aktivt stof i Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s.", kan væsentligt reducere plasmakoncentrationen af glecaprevir og pibrentasvir, hvilket fører til nedsat terapeutisk virkning. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." anbefales ikke. Se produktresuméet for glecaprevir/pibrentasvir for yderligere oplysninger. |
| Ledipasvir/sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Ledipasvir:  AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25)  Cmax: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25)  Cmin: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)  Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310071:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123)  Cmax: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104)  Cmin: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197) | Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4) |
| Sofosbuvir/velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)  GS-3310071:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Velpatasvir:  AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43)  Cmax: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36)  Cmin: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94)  Cmax: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104)  Cmin: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143) | Samtidig administration af fast dosis-kombinationen af efavirenz/  emtricitabin/tenofovirdisoproxil og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir og voxilaprevir. Samtidig administration af Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir frarådes (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Interaktion er kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir.  *Forventet:*  Voxilaprevir: ↓ |
| Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)  GS-3310071:  AUC: ↔  Cmax: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↔  Cmax: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45)  Cmin: ↔ | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og sofosbuvir kan administreres samtidigt uden dosisjustering. |
| **Antibiotika** | | |
| Clarithromycin/efavirenz  (500 mg b.i.d./400 mg q.d.) | Clarithromycin:  AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46)  Cmax: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35)  Clarithromycin  14-hydroxymetabolit:  AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53)  Cmax: ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19)  (CYP3A4-induktion)  Udslæt udvikledes hos 46% af de ikke-inficerede frivillige, der fik efavirenz og clarithromycin | Den kliniske signifikans af disse ændringer i clarithromycins plasmakoncentrationer er ukendt.  Alternativer til clarithromycin (f.eks. azithromycin) kan overvejes. Andre makrolide antibiotika, såsom erythromycin, er ikke blevet undersøgt i kombination med efavirenz/emtricitabin/  tenofovirdisoproxil. |
| Clarithromycin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Clarithromycin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **Antimykobakterielle lægemidler** | | |
| Rifabutin/efavirenz  (300 mg q.d./600 mg q.d.) | Rifabutin:  AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47)  Cmax: ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46)  Cmin: ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1)  (CYP3A4-induktion) | Den daglige rifabutindosis bør øges med 50%, når det gives sammen med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." Overvej at fordoble rifabutin-dosis i regimer, hvor rifabutin gives 2 eller 3 gange om ugen i kombination med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt.5.2). |
| Rifabutin/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Rifabutin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Rifampicin/efavirenz  (600 mg q.d./600 mg q.d.) | Efavirenz:  AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36)  Cmax: ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28)  Cmin: ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46)  (CYP3A4 og CYP2B6-induktion) | Når Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." tages sammen med rifampicin hos patienter, der vejer 50 kg eller derover, kan yderligere 200 mg/dag (800 mg i alt) efavirenz give samme eksponering som en daglig efavirenzdosis på 600 mg, når det tages uden rifampicin. Den kliniske virkning af denne dosisjustering er ikke blevet tilstrækkeligt evalueret. Individuel tolerabilitet og virologisk respons bør tages i betragtning, når dosis justeres (se pkt. 5.2). Justering af rifampicindosis frarådes, når dette gives sammen med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." |
| Rifampicin/ tenofovirdisoproxil  (600 mg q.d./245 mg q.d.) | Rifampicin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Tenofovir:  AUC:↔  Cmax: ↔ |
| Rifampicin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **Antimykotika** | | |
| Itraconazol/efavirenz  (200 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Itraconazol:  AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53)  Cmax: ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51)  Cmin: ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58)  (fald i itraconazolkoncentrationer: CYP3A4-induktion)  Hydroxyitraconazol:  AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55)  Cmax: ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52)  Cmin: ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔ | Da der ikke kan gives nogen doseringsanbefaling for itraconazol, når det anvendes sammen med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s.", bør en alternativ antimykotisk behandling overvejes. |
| Itraconazol/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Itraconazol/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Posaconazol/efavirenz  (-/400 mg q.d.) | Posaconazol:  AUC: ↓ 50%  Cmax: ↓ 45%  (UDP-G-induktion) | Samtidig brug af posaconazol og Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." bør undgås, medmindre fordelene for patienten overstiger risici. |
| Posaconazol/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Posaconazol/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Voriconazol/efavirenz  (200 mg b.i.d./400 mg q.d.) | Voriconazol:  AUC: ↓ 77%  Cmax: ↓ 61%  Efavirenz:  AUC: ↑ 44%  Cmax: ↑ 38%  (kompetitiv hæmning af oxidativ metabolisme)  Samtidig administration af standarddoser af efavirenz og voriconazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3). | Da Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." er et fast dosis-kombinationsprodukt, kan efavirenzdosis ikke ændres; voriconazole og Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." må derfor ikke administreres samtidigt. |
| Voriconazol/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Voriconazol/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **Midler mod malaria** | | |
| Artemether/lumefantrin/ efavirenz  (20/120 mg tablet,  6 doser hver med 4 tabletter i 3 dage/600 mg q.d.) | Artemether:  AUC: ↓ 51%  Cmax: ↓ 21%  Dihydroartemisinin (aktiv metabolit):  AUC: ↓ 46%  Cmax: ↓ 38%  Lumefantrin:  AUC: ↓ 21%  Cmax: ↔  Efavirenz:  AUC: ↓ 17%  Cmax: ↔  (CYP3A4 induktion) | Da nedsatte koncentrationer af artemether, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan føre til en nedsat virkning mod malaria, bør der udvises forsigtighed, når Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og artemether/lumefantrin-tabletter administreres samtidigt. |
| Artemether/lumefantrin/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Artemether/lumefantrin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Atovaquon og proguanilhydrochlorid/  efavirenz  (250/100 mg enkeltdosis/  600 mg q.d.) | Atovaquon:  AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84)  Cmax: ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61)  Proguanil:  AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65)  Cmax: ↔ | Samtidig administration af atovaquon/proguanil og Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." bør undgås. |
| Atovaquon og proguanilhydrochlorid/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Atovaquon og proguanilhydrochlorid/  tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| ***KRAMPESTILLENDE LÆGEMIDLER*** | | |
| Carbamazepin/efavirenz  (400 mg q.d./600 mg q.d.) | Carbamazepin:  AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33)  Cmax: ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24)  Cmin: ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44)  Efavirenz:  AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40)  Cmax: ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26)  Cmin: ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53)  (fald i carbamazepin-koncentrationer: CYP3A4-induktion; fald i efavirenz-koncentrationer: CYP3A4- og CYP2B6-induktion)  Samtidig administration af højere doser af enten efavirenz eller carbamazepin er ikke blevet undersøgt. | Der kan ikke gives doseringsanbefaling for anvendelsen af Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." sammen med carbamazepin. Et alternativt krampestillende lægemiddel bør overvejes. Carbamazepins plasmakoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt. |
| Carbamazepin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Carbamazepin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Phenytoin, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer | Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Reduktion eller øgning af phenytoins plasmakoncentrationer, phenobarbital og andre krampestillende lægemidler, som er substrater for CYP-isozymer, er mulig med efavirenz. | Når Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." administreres sammen med et krampestillende lægemiddel, som er et substrat for CYP-isozymer, bør monitorering af de krampestillende koncentrationer foretages. |
| Valproinsyre/  efavirenz  (250 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af efavirenz. Begrænsede data antyder, at der ikke er nogen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af valproinsyre. | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og valproinsyre kan administreres samtidigt uden dosisjustering. Patienterne skal monitoreres for kontrol af kramper. |
| Valproinsyre/  emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Valproinsyre/  tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Vigabatrin/efavirenz  Gabapentin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion, da vigabatrin og gabapentin udelukkende elimineres uændret i urinen, og det er usandsynligt, at de vil konkurrere om de samme metaboliske enzymer og eliminationsveje som efavirenz. | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og vigabatrin eller gabapentin kan administreres samtidigt uden dosisjustering. |
| Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Vigabatrin/  tenofovirdisoproxil  Gabapentin/  tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| ***ANTIKOAGULANTIA*** | | |
| Warfarin/efavirenz  Acenocoumarol/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Warfarins eller acenocoumarols plasma-koncentrationer og virkninger kan muligvis forhøjes eller reduceres af efavirenz. | Justering af warfarin- eller acenocoumaroldosis kan være påkrævet, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." |
| ***ANTIDEPRESSIVA*** | | |
| **Selektive serotonin-reuptake-hæmmere (SSRIer)** | | |
| Sertralin/efavirenz  (50 mg q.d./600 mg q.d.) | Sertralin:  AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50)  Cmax: ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40)  Cmin: ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16)  Cmin: ↔  (CYP3A4-induktion) | Når sertralin administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s.", bør øgning af sertralindosis styres af klinisk respons. |
| Sertralin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Sertralin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Paroxetin/efavirenz  (20 mg q.d./600 mg q.d.) | Paroxetin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔ | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og paroxetin kan administreres uden dosisjustering. |
| Paroxetin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Paroxetin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Fluoxetin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt. Da fluoxetin har samme metaboliske profil som paroxetin, dvs. en stærk CYP2D6-hæmmende virkning, kan en lignende mangel på interaktion forventes for fluoxetin. | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og fluoxetin kan administreres uden dosisjustering. |
| Fluoxetine/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Fluoxetin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **Noradrenalin- og dopamin-reuptake-hæmmer** | | |
| Bupropion/efavirenz  [150 mg enkeltdosis (protraheret frigivelse)/  600 mg q.d.] | Bupropion:  AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62)  Cmax: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47)  Hydroxybupropion:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80)  (CYP2B6-induktion) | Øgning af bupropiondosis bør styres af klinisk respons, men den maksimalt anbefalede bupropiondosis bør ikke overskrides. Justering af efavirenzdosis er ikke nødvendig. |
| Bupropion/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Bupropion/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| ***KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER*** | | |
| **Calciumantagonister** | | |
| Diltiazem/efavirenz  (240 mg q.d./600 mg q.d.) | Diltiazem:  AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79)  Cmax: ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68)  Cmin: ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75)  Desacetyl diltiazem:  AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84)  Cmax: ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69)  Cmin: ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75)  N-monodesmethyldiltiazem:  AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)  Cmax: ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44)  Cmin: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52)  Efavirenz:  AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18)  Cmax: ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26)  Cmin: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26)  (CYP3A4-induktion)  Øgningen af efavirenz' farmakokinetiske parametre anses ikke for klinisk signifikant. | Når diltiazem administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s.", bør justering af diltiazemdosis styres af klinisk respons (se produktresumé for diltiazem). |
| Diltiazem/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Diltiazem/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Verapamil, felodipin, nifedipin og nicardipin | Interaktion er ikke undersøgt med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Når efavirenz administreres samtidigt med en calciumantagonist, som er et substrat for CYP3A4-enzymet, er reduktion af calciumantagonistens plasmakoncentrationer mulig. | Dosisjustering af calciumantagonister, når disse administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s.", bør styres af klinisk respons (se produktresuméet for calciumantagonisten). |
| ***LIPIDSÆNKENDE LÆGEMIDLER*** | | |
| **HMG Co-A Reduktasehæmmere** | | |
| Atorvastatin/efavirenz  (10 mg q.d./600 mg q.d.) | Atorvastatin:  AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50)  Cmax: ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26)  2-hydroxyatorvastatin:  AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40)  Cmax: ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23)  4-hydroxyatorvastatin:  AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31)  Cmax: ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51)  Totalt antal aktive HMG Co-A-reduktasehæmmere:  AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41)  Cmax: ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26) | Kolesterolkoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt. Justering af atorvastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." (se produktresuméet for atorvastatin). |
| Atorvastatin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Atorvastatin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Pravastatin/efavirenz  (40 mg q.d./600 mg q.d.) | Pravastatin:  AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57)  Cmax: ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12) | Kolesterolkoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt. Justering af pravastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s."  se produktresuméet for pravastatin). |
| Pravastatin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Pravastatin/  tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Simvastatin/efavirenz  (40 mg q.d./600 mg q.d.) | Simvastatin:  AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73)  Cmax: ↓ 76% (↓ 63 til↓ 79)  Simvastatinsyre:  AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68)  Cmax: ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58)  Totalt antal aktive HMG Co-A-reduktasehæmmere:  AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68)  Cmax: ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78)  (CYP3A4-induktion)  Samtidig administration af efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirkede ikke efavirenz' AUC eller Cmax værdier. | Kolesterolkoncentrationer bør monitoreres regelmæssigt. Justering af simvastatindosis kan være nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." se produktresuméet for simvastatin). |
| Simvastatin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Simvastatin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Rosuvastatin/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt.  Rosuvastatin udskilles primært uomdannet via fæces, derfor forventes der ingen interaktion med efavirenz. | Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." og rosuvastatin kan administreres samtidigt uden dosisjustering |
| Rosuvastatin/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Rosuvastatin/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| ***HORMONKONTRACEPTIVA*** | | |
| Oral:  Ethinylestradiol + norgestimat/efavirenz  (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.) | Ethinyloestradiol:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25)  Norelgestromin (aktiv metabolit):  AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67)  Cmax: ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52)  Cmin: ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85)  Levonorgestrel (aktiv metabolie):  AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87)  Cmax: ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83)  Cmin: ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90)  (induktion af metabolisme)  Efavirenz: ingen klinisk signifikant interaktion.  Den kliniske signifikans af disse virkninger er ukendt. | En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6). |
| Ethinylestradiol/  tenofovirdisoproxil  (-/245 mg q.d.) | Ethinylestradiol:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↔ |
| Norgestimat/ ethinyloestradiol/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Injektion:  Depomedroxy-  progesteronacetat (DMPA)/efavirenz  (150 mg i.m. enkeltdosis DMPA) | I et 3-måneders interaktionsstudie var der ingen signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre for MPA mellem de patienter, der fik efavirenz-holdig antiretroviral behandling og de patienter, der ikke fik antiretroviral behandling. Andre investigatorer kom frem til lignende resultater, selvom plasmakoncentrationerne for MPA var mere variable i det andet studie. I begge studier forblev progesteronplasma-koncentrationerne hos de patienter, der fik efavirenz og DMPA, lave i overensstemmelse med undertrykkelsen af ovulationen. | Grundet den begrænsede tilgængelige information, skal en pålidelig kontraceptiv barrieremetode anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6). |
| DMPA/tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| DMPA/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Implantat:  Etonogestrel/  efavirenz | Reduceret eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induktion). Efter markedsføring har der lejlighedsvis været rapporteret kontraceptiva-svigt med etonogestrel hos patienter eksponeret for efavirenz. | En pålidelig kontraceptiv barrieremetode skal anvendes sammen med hormonkontraceptiva (se pkt. 4.6). |
| Etonogestrel/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Etonogestrel/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| ***IMMUNOSUPPRESSIVA*** | | |
| Immunsuppressiva, som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz | Interaktion er ikke undersøgt.  ↓ eksponering af det immunsupprimerende lægemiddel kan forventes (CYP3A4-induktion).  Disse immunsuppressiva forventes ikke at påvirke efavirenz-eksponeringen. | Dosisjustering af det immunsupprimerende lægemiddel kan være nødvendig. Tæt monitorering af immunsuppressiva-koncentrationerne i mindst to uger (indtil stabile koncentrationer er nået) anbefales, når behandlingen med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." indledes eller seponeres. |
| Tacrolimus/  emtricitabin/  tenofovirdisoproxil  (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.) | Tacrolimus:  AUC: ↔  Cmax: ↔  C24t: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  C24t: ↔  Tenofovirdisoproxil:  AUC: ↔  Cmax: ↔  C24t: ↔ |
| ***OPIOIDER*** | | |
| Methadon/efavirenz  (35-100 mg q.d./600 mg q.d.) | Methadon:  AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66)  Cmax: ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59)  (CYP3A4-induktion)  I et studie med hiv-inficerede stofmisbrugere, resulterede samtidig administration af efavirenz og methadon i et fald i methadons plasmakoncentrationer og abstinenssymptomer. Methadondosis blev i gennemsnit øget 22% for at mildne abstinenssymptomerne. | Samtidig administration med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." bør undgås pga. risikoen for  QTc-forlængelse (se pkt. 4.3). |
| Methadon/ tenofovirdisoproxil  (40-110 mg q.d./245 mg q.d.) | Methadon:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔ |
| Methadon/emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Buprenorphin/naloxon/ efavirenz | Buprenorphin:  AUC: ↓ 50%  Norbuprenorphin:  AUC: ↓ 71%  Efavirenz:  Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. | På trods af reduktionen i eksponering for buprenorphin, udviste ingen af patienterne abstinenssymptomer.  Justering af buprenorphindosis er muligvis ikke nødvendig, når det administreres samtidigt med Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s." |
| Buprenorphin/naloxon/ emtricitabin | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Buprenorphin/naloxon/ tenofovirdisoproxil | Interaktion er ikke undersøgt. |

1 Den primære cirkulerende metabolit af sofosbuvir.

Studier udført med andre lægemidler

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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

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

Kontraception til mænd og kvinder

Barrierekontraception bør altid anvendes sammen med andre kontraceptiva (f.eks. orale eller andre hormonkontraceptiva, se pkt. 4.5) under behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Zentiva k.s."

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

Graviditet

*Efavirenz*

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

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

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

*Emtricitabin og tenofovirdisoproxil*

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

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

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

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

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

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

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

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

Bivirkninger i tabelform

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

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

Almindelig: - anoreksi

Ikke almindelig: - mundtørhed

- usammenhængende tale

- øget appetit

- nedsat libido

- myalgi

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

|  | **Efavirenz** | **Emtricitabin** | **Tenofovirdisoproxil** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem:** | | | |
| Almindelig |  | neutropeni |  |
| Ikke almindelig |  | anæmi1 |  |
| **Immunsystemet:** | | | |
| Almindelig |  | allergisk reaktion |  |
| Ikke almindelig | overfølsomhed |  |  |
| **Metabolisme og ernæring:** | | | |
| Meget almindelig |  |  | hypofosfatæmi2 |
| Almindelig | hypertriglyceridæmi3 | hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi |  |
| Ikke almindelig | hyperkolesterolæmi3 |  | hypokaliæmi2 |
| Sjælden |  |  | laktatacidose |
| **Psykiske forstyrrelser:** | | | |
| Almindelig | depression (svær hos 1,6%)3, angst3, abnorme drømme3, insomni3 | abnorme drømme, insomni |  |
| Ikke almindelig | suicidalforsøg3, suicidaltanker3, psykose3, mani3, paranoia3, hallucinationer3, eufori3, affektlabilitet3, forvirret tilstand3, aggression3, katatoni3 |  |  |
| Sjælden | fuldbyrdet selvmord3,4, vrangforestillinger3,4, neuroser3,4 |  |  |
| **Nervesystemet:** | | | |
| Meget almindelig |  | hovedpine | svimmelhed |
| Almindelig | cerebellære koordinations- og balanceforstyrrelser3, døsighed (2,0%)3, hovedpine (5,7%)3, opmærksomheds-forstyrrelser (3,6%)3, svimmelhed (8,5%)3 | svimmelhed | hovedpine |
| Ikke almindelig | kramper3, amnesi3, abnorm tankevirksomhed3, ataksi3, unormal koordination3, agitation3, tremor |  |  |
| **Øjne:** | | | |
| Ikke almindelig | sløret syn |  |  |
| **Øre og labyrint:** | | | |
| Ikke almindelig | tinnitus, vertigo |  |  |
| **Vaskulære sygdomme:** | | | |
| Ikke almindelig | ansigtsrødme |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen:** | | | |
| Meget almindelig |  | diarré, kvalme | diarré, opkastning, kvalme |
| Almindelig | diarré, opkastning, abdominalsmerter, kvalme | forhøjet amylase herunder forhøjet pancreas- amylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi | abdominalsmerter, oppustethed, flatulens |
| Ikke almindelig | pancreatitis |  | pancreatitis |
| **Lever og galdeveje:** | | | |
| Almindelig | forhøjet aspartatamino-transferase (ASAT), forhøjet alaninamino-transferase (ALAT), forhøjet gammaglutamyl-transferase (GGT) | forhøjet serum-ASAT og/eller forhøjet serum-ALAT, hyperbilirubinæmi | forhøjede aminotransferaser |
| Ikke almindelig | akut hepatitis |  |  |
| Sjælden | leversvigt3,4 |  | steatosis hepatis, hepatitis |
| **Hud og subkutane væv:** | | | |
| Meget almindelig | udslæt (moderat-svær, 11,6%, alle grader, 18%)3 |  | udslæt |
| Almindelig | pruritus | vesikuløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering)1 |  |
| Ikke almindelig | Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme3, svært udslæt (<1%) | angioødem4 |  |
| Sjælden | fotodermatitis |  | angiødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv:** | | | |
| Meget almindelig |  | forhøjet kreatinkinase |  |
| Almindelig |  |  | fald i knoglemineraltæthed |
| Ikke almindelig |  |  | rabdomyolyse2, muskelsvækkelse2 |
| Sjælden |  |  | osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer)2,4, myopati2 |
| **Nyrer og urinveje:** | | | |
| Ikke almindelig |  |  | forhøjet kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati herunder Fanconis syndrom |
| Sjælden |  |  | nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis)4, nefrogen diabetes insipidus |
| **Det reproduktive system og mammae:** | | | |
| Ikke almindelig | gynaecomastia |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:** | | | |
| Meget almindelig |  |  | asteni |
| Almindelig | udmattelse | smerter, asteni |  |

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

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

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Udslæt*

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

*Psykriatiske symptomer*

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

*Symptomer fra nervesystemet*

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

*Leversvigt med efavirenz*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom svært nedsat leverfunktion (CPT, klasse C) (se pkt. 4.3), eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

*Metaboliske parametre*

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

*Immunreaktiveringssyndrom*

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

*Osteonekrose*

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

Pædiatrisk population

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

Andre særlige populationer

*Ældre*

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

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

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

*Forværring af hepatitis efter seponering af behandling*

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/meld-en-bivirkning/)

**4.9 Overdosering**

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

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

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

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

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

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

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

Kardiologisk elektrofysiologi

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

Resistens

Resistens over for efavirenz kan selekteres *in vitro* og resulterede i enkle eller multiple aminosyresubstitutioner i hiv-1 RT, herunder L100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var den hyppigst observerede RT-substitution i virale isolater fra patienter, som oplevede *rebound* viræmi under de kliniske studier med efavirenz. Substitutioner på RT-positionerne 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 var allerede observeret men i lavere frekvens og ofte i kombination med K103N. Krydsresistensprofilerne for efavirenz, nevirapin og delavirdin *in vitro* har vist, at K103N-substitutionen medfører et tab af følsomhed over for alle tre NNRTIer.

Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og NRTIer er lille på grund af de forskellige

bindingssteder og virkningsmekanisme. Risikoen for krydsresistens mellem efavirenz og PIer er lille på grund af de forskellige involverede enzymangrebspunkter.

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

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

*In vivo-resistens (antiretroviral-naive patienter)*

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

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

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

|  | **Efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil**  **(N = 244)** | **Efavirenz +  lamivudin/zidovudin**  **(N = 243)** |
| --- | --- | --- |
| Resistensanalyse ved uge 144 | 19 | 31 |
| Behandlingsgenotyper | 19 (100%) | 29 (100%) |
| Efavirenzresistens1  K103N  K101E  G190A/S  Y188C/H  V108I  P225H | 13 (68%)  8 (42%)  3 (16%)  2 (10.5%)  1 (5%)  1 (5%)  0 | 21 (72%)  18\* (62%)  3 (10%)  4 (14%)  2 (7%)  1 (3%)  2 (7%) |
| M184V/I | 2 (10.5%) | 10\* (34.5%) |
| K65R | 0 | 0 |
| K70E | 0 | 0 |
| TAMs2 | 0 | 2 (7%) |

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

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

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

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Studie AI266073 var et 48-ugers åbent, randomiseret, klinisk studie af hiv-inficerede patienter. Studiet sammenligner virkningen af fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil med antiretroviral behandling bestående af mindst to nukleosid- eller nukleotid-revers transkriptase-hæmmere (NRTIere) i kombination med en proteasehæmmer eller en non-nukleosid-revers transkriptase-hæmmer; dog ikke en behandling, der indeholder alle komponenterne efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricita­bin/tenofovir­disoproxil blev administreret på tom mave (se pkt. 4.2). Patienterne have aldrig oplevet virologisk svigt i forbindelse med tidligere antiretroviral behandling, havde ingen kendte hiv-1-mutationer, som giver resistens over for en eller flere af komponenterne (efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil) og havde været virologisk supprimeret i mindst tre måneder ved baseline. Patienterne blev enten skiftet til fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (n = 203) eller fortsatte med deres oprindelige antiretrovirale behandlingsregime (n = 97). 48-ugers data viste, at høje niveauer af virologisk suppression, som var sammenlignelige med det oprindelige behandlingsregime, blev opretholdt hos patienter, som blev randomiseret til at skifte til fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se tabel 4).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Endpoint** | **Behandlingsgruppe** | |  |
| **Kombination af efavirenz/**  **emtricitabin/**  **tenofovirdisoproxil**  **(N = 203)**  **n/N (%)** | **Blev i originalt behandlingsregime**  **(N = 97)**  **n/N (%)** | **Forskel mellem kombinationen efavirenz/emtricitabin/**  **tenofovirdisoproxil**  **og originalt behandlingsregime**  **(95%CI)** |
|  | **patienter med hiv-1-RNA <50 kopier/ml** | | |
| PVR (KM) | 94.5% | 85.5% | 8.9% (-7.7% til 25.6%) |
| M = Ekskluderede | 179/181 (98.9%) | 85/87 (97.7%) | 1.2% (-2.3% til 6.7%) |
| M = Failure | 179/203 (88.2%) | 85/97 (87.6%) | 0.5% (-7.0% til 9.3%) |
| Modified LOCF | 190/203 (93.6%) | 94/97 (96.9%) | -3.3 (-8.3% til 2.7%) |
|  | **patienter med hiv-1-RNA <200 kopier/ml** | | |
| PVR (KM) | 98.4% | 98.9% | -0.5% (-3.2% til 2.2%) |
| M = Ekskluderede | 181/181 (100%) | 87/87 (100%) | 0% (-2.4% til 4.2%) |
| M = Failure | 181/203 (89.2%) | 87/97 (89.7%) | -0.5% (-7.6% til 7.9%) |

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

M: Mangler

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

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

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

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

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

Der er p.t. ingen tilgængelige data fra kliniske studier med fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil til behandlingsnaive patienter eller til patienter, der tidligere har været i massiv behandling. Der er ingen klinisk erfaring med fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil til patienter, som har oplevet virologisk svigt i et first-lineantiretroviralt regime eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Patienter som samtidigt er inficerede med hiv og HBV

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

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametre** | **Efavirenz**  **(n = 45)** | | | **Emtricitabin**  **(n = 45)** | | | **Tenofovirdisoproxil**  **(n = 45)** | | |
| **Test** | **Reference** | **GMR (%)**  **(90% CI)** | **Test** | **Reference** | **GMR (%)**  **(90% CI)** | **Test** | **Reference** | **GMR (%)**  **(90% CI)** |
| **Cmax (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) |
| **AUC0-last (ng∙h/ml)** | 125.623,6 (25,7) | 132.795,7 (27,0) | 95,84  (90,73;  101,23) | 10.682,6 (18,1) | 10.874,4  (14,9) | 97,98 (94,90; 101,16) | 1.948,8 (32,9) | 1.969,0 (32,8) | 99,29 (91,02; 108,32) |
| **AUCinf (ng∙h/ml)** | 14.074,9 (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) |
| **T1/2 (h)** | 180,6  (45,3) | 182,5  (38,3) |  | 14,5  (53,8) | 14,6  (47,8) |  | 18,9  (20,8) | 17,8  (22,6) |  |

Test: Enkelt fastdosis-kombinationstablet taget under faste.

Reference: Enkeltdosis 600 mg efavirenztablet, 200 mg emtricitabinkapsel og 300 mg tenofovirdisoproxiltablet taget under faste.

Værdierne for Test og Reference er gennemsnitlige (% variationskoefficient)

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

CI=konfidensinterval

Absorption

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

Emtricitabin absorberes hurtigt, og de højeste plasmakoncentrationer forekom 1-2 timer efter dosering. Efter oral administration af multiple emtricitabindoser til 20 hiv-inficerede patienter var steady-state Cmax 1,8 ± 0,7 μg/ml (middel ± S.D.) (39%CV), steady-state Cmin var 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%) og AUC var 10,0 ± 3,1 μg·t/ml (31%) i løbet af et 24-timers doseringsinterval.

Efter oral administration af en enkelt dosis tenofovirdisoproxil 245 mg til hiv-1-inficerede patienter i faste opnåedes maksimal tenofovirkoncentration inden for en time og Cmax og AUC (middel ± S.D.) (%CV) værdierne var henholdsvis 296 ± 90 ng/ml (30%) og 2.287 ± 685 ng·t/ml (30%). Tenofovirs orale biotilgængelighed fra tenofovirdisoproxil hos patienter i faste var ca. 25%.

*Virkning af mad*

Fast dosis-kombinationen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke blevet vurderet sammen med mad.

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

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

Fordeling

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

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

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

Biotransformation

Humane studier og *in vitro*-studier med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af CYP-systemet med efterfølgende glukuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for hiv-1. *In vitro*-studierne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isozymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmer CYP-isozymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*-studierne hæmmede efavirenz ikke CYP2E1og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede.

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

Det er påvist, at efavirenz inducerer CYP3A4 og CYP2B6, hvilket medfører induktion af dets egen metabolisme og kan være klinisk relevant hos nogle patienter. Hos ikke-inficerede frivillige resulterede multiple doser på 200-400 mg per dag i 10 dage i en lavere grad af akkumulation (22-42% lavere) end forudset samt kortere terminal halveringstid på 40-55 timer (halveringstid for enkeltdosis 52-76 timer). Det er også påvist, at efavirenz inducerer UGT1A1. Eksponeringen for raltegravir (et substrat for UGT1A1) er reduceret ved tilstedeværelse af efavirenz (se pkt. 4.5, tabel 1). Selvom *in vitro*-data tyder på, at efavirenz hæmmer CYP2C9 og CYP2C19, har der været modsigende rapporter om både forhøjede og reducerede eksponeringer for substrater for disse enzymer *in vivo*, når de administreres samtidigt med efavirenz. Nettovirkningen ved samtidig administration er ikke klar.

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

Elimination

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

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

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

Farmakokinetik i særlige populationer

*Alder*

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

*Køn*

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

*Etnisk oprindelse*

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

*Pædiatrisk population*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

De farmakokinetiske parametre blev fastslået efter administration af enkeltdoser af de individuelle lægemidler emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg til ikke-hiv-inficerede patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til baseline kreatinin-clearance (normal nyrefunktion ved kreatinin-clearance >80 ml/min; let nedsat funktion ved kreatinin-clearance = 50-79 ml/min; moderat nedsat funktion ved kreatinin-clearance =   
30-49 ml/min og svært nedsat funktion ved kreatinin-clearance = 10-29 ml/min).

Gennemsnitlig (%CV) emtricitabin-eksponering øgedes fra 12 μg·t/ml (25%) hos patienter med normal nyrefunktion til henholdsvis 20 μg·t/ml (6%), 25 μg·t/ml (23%) og 34 μg·t/ml (6%) hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

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

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

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

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

*Nedsat leverfunktion*

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

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

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

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Efavirenz

Non-kliniske sikkerhedsfarmakologi studier med efavirenz viser ingen speciel risiko for mennesker. I toksicitetsstudier efter gentagne doser blev der set biliær hyperplasi i cynomolgusaber, der fik efavirenz i ≥1 år i doser, som gav middel AUC-værdier ca. 2 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis. Den biliære hyperplasi svandt ved seponering. Der er set biliær fibrose hos rotter. Der er set ikke-vedvarende krampeanfald hos nogle aber, der fik efavirenz i ≥1 år ved doser, der gav plasma AUC-værdier 4-13 gange højere end hos mennesker, der fik den anbefalede dosis.

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

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

Emtricitabin

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

Tenofovirdisoproxil

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

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

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

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

Kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hyprolose

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

Stivelse, prægelatiniseret (majs)

Overtræk

Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, sort (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE beholder med silicagel-pose (tørremiddel) med børnesikret lukning.

Pakningsstørrelser:

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

Multipakning: 90 (3 beholdere a 30) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69016

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-