

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta "CL 81" på ena sidan och omärkta på den andra (ca 20,3 mm x 10,7 mm)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Data som stödjer behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark i kombination med andra antiretrovirala läkemedel saknas.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark är en tablett som tas oralt en gång dagligen.

Om en patient missar en dos av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska en ny tablett tas. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter att ha tagit Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark behöver han/hon inte ta ännu en dos.

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

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

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

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

Dosanpassning: Om Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan man överväga att ge ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark bör ges med försiktighet till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska sväljas hela tillsammans med vatten en gång dagligen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravt nedsatt leverfunktion (CPT, klass C) (se avsnitt 5.2).

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

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

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

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

Administrering till patienter med:

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

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

- antiarytmika klass IA och III
- neuroleptika, antidepressiva medel
- viss antibiotika inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner och antimykotika av imidazol- och triazoltyp
- vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- vissa antimalariamedel
- metadon (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med andra läkemedel

Som en fast doskombination ska inte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ges samtidigt med andra läkemedel innehållande de ingående komponenterna emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t ex med rifampicin (se avsnitt 4.2). Beroende på likheter med emtricitabin ska Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark inte ges samtidigt med andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

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

Data saknas gällande säkerhet och effekt av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

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

Byte från en PI-baserad antiretroviral behandling

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

Opportunistiska infektioner

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

Överföring av hiv

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

Effekt av föda

Administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

Leversjukdom

Farmakokinetik, säkerhet och effekt för den fasta kombinationen av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av omfattande CYP-

medierad metabolism av efavirenz måste försiktighet iakttas vid tillförsel av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Labtester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

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

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

Leverpåverkan

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

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

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

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

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

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

QTc-förlängning

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

Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar löpa större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande

har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar, psykoslikt beteende och katatoni. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådask att genast kontakta sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

Centralnervösa symtom

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

Epileptiska anfall

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

Nedsatt njurfunktion

Den fasta kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion behöver dosjustering av emtricitabin och tenofoviridisoproxil, som inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2). Användning av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Om samtidig användning med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och något nefrotoxiskt läkemedel (t ex aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir, interleukin-2) är oundviklig, bör njurfunktionen övervakas en gång i veckan (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min hos patienter som får Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark, bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Eftersom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark är en kombinationsprodukt och dosintervallet för de enskilda komponenterna inte

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

Effekter på skelettet

Skelettanomalier som osteomalaci, som kan manifestera sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofovirdisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8).

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

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxil som en del av en regim som innehöll en boostad proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettanomalier som associerades med tenofovirdisoproxil och begränsningarna beträffande långtidsdata på effekten av tenofovirdisoproxil på skeletthälsa och frakturnrisk, ska alternativa behandlingsregimer övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

Om skelettanomalier misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Hudreaktioner

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

Vikt och metabola parametrar

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger in utero och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som in utero exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Osteonekros

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

Patienter med hiv-1 mutationsstammar

Behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark bör undvikas hos patienter som har hiv-1-stammar med K65R, M184V/I eller K103N-mutationen (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Äldre

Den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iakttas vid behandling av äldre patienter med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark är en fast kombinationsprodukt ska den inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller komponenterna emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska inte administreras

samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t ex med rifampicin (se avsnitt 4.2). På grund av likheter med emtricitabin, ska Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark inte ges tillsammans med andra cytidinanaloger, såsom lamivudin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som metaboliseras via dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, men hämning har också observerats *in vitro* och nettoeffekten av samtidig administrering med substrat för dessa enzymer är inte fastställd (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering av efavirenz och metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en reduktion av plasmakoncentrationen av efavirenz, med en eventuell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iakttas när metamizol och efavirenz administreras samtidigt, kliniskt svar och/eller läkemedelskoncentrationer ska övervakas på lämpligt sätt.

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

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

Cannabinoidtestinteraktion

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

Kontraindikationer vid samtidig användning

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

Elbasvir/grazoprevir: Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat eftersom det kan leda till förlust av virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir (se avsnitt 4.3 och tabell 1).

Vorikonazol: Samtidig administrering med standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad. Eftersom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark är en fast doskombinationsprodukt, kan inte dosen av efavirenz ändras. Därmed ska inte vorikonazol och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ges samtidigt (se avsnitt 4.3 och tabell 1).

Johannesört (*Hypericum perforatum*): Samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och växtbaserade läkemedel innehållande johannesört är kontraindicerad. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan minska vid samtidig användning av johannesört. Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder johannesört, avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavirensnivåer. Efavirensnivåerna kan öka när användningen av johannesört upphör. Den inducerande effekten av johannesört kan kvarstå i minst 2 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

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

Samtidig behandling rekommenderas inte

Samtidig användning av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark med praziquantel rekommenderas inte på grund av en signifikant minskning av plasmakoncentrationer av praziquantel, med risk för behandlingssvikt på grund av ökad levermetabolism orsakat av efavirenz. Om kombinationen är nödvändig kan en ökad dos av praziquantel övervägas.

Atazanavir/ritonavir: Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark. Därmed kan inte samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark rekommenderas (se tabell 1).

Didanosin: Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och didanosin rekommenderas inte (se tabell 1).

Sofosbuvir/velpatasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

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

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

Andra interaktioner

Interaktioner mellan den fasta kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som “↑”, minskning som “↓”, oförändrat som “↔”, två gånger dagligen som “b.i.d.”, en gång dagligen som “q.d.” och en gång var åttonde timme som “q8h”). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parentes.

Tabell 1: Interaktioner mellan den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Virushämmande medel mot HIV		
Proteashämmare		
Atazanavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir:	Samtidig adminstrering av atazanavir/ritonavir och

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10) Samtidig administrering med atazanavir/ritonavir och tenofovir ledde till en ökad exponering för tenofovir. Högre koncentrationer av tenofovir skulle kunna förstärka tenofovirassocierade biverkningar inklusive njursjukdomar.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark rekommenderas inte.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q. d., alla administrerade tillsammans med föda)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 % till ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 till ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 till ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q. d., alla administrerade tillsammans med föda)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 % till ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % till ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 till ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse. Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * lägre än rekommenderade doser. Liknande fynd förväntas med rekommenderade doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21 %	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan leda till suboptimalt C _{min} för darunavir. Om Efavirenz/Emtricitabine/

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4-hämning)	Tenofovir disoproxil Glenmark används i kombination med darunavir/ritonavir, ska behandlingen med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Darunavir/ritonavir ska användas med försiktighet i kombination med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark. Se raden för ritonavir nedan. Övervakning av njurfunktion kan vara indicerad, särskilt hos patienter med bakomliggande systemisk eller renal sjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska läkemedel.
Darunavir/ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * lägre än rekommenderad dos	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats. Med tanke på de olika eliminationsvägarna, är ingen interaktion att förvänta.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	
Fosamprenavir/ritonavir/ Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och fosamprenavir/ritonavir kan administreras tillsammans utan dosjustering. Se raden för ritonavir nedan.
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 till ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % En liknande minskning av indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg q8h gavs tillsammans med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion) För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir nedan.	
Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för indinavir givet tillsammans med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark. Då den kliniska betydelsen av minskade koncentrationer av indinavir inte har visats, bör vikten av de observerade farmakokinetiska interaktionerna tas i beaktande när man väljer en behandling som innehåller både efavirenz, en komponent i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark, och indinavir.
Indinavir/Tenofovirdisoproxil	Indinavir:	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
(800 mg q8h/245 mg q.d.)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66) Högre koncentration av tenofovir skulle kunna öka risken för tenofovirassocierade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för lopinavir/ritonavir givet tillsammans med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark. Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark rekommenderas inte.
Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/Efavirenz	Väsentlig minskning av exponeringen av lopinavir, vilket gör det nödvändigt att dosjustera lopinavir/ritonavir. När efavirenz och två NRTI gavs i kombination med 533/133 mg lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) två gånger dagligen, resulterade detta i liknande plasmakoncentrationer av lopinavir som lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz (historiska data).	
Lopinavir/ritonavir tabletter/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinavirkoncentrationer: ↓ 30-40 %	
(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz. Dosen av lopinavir/ritonavir måste justeras vid samtidig administrering av efavirenz. För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination	

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	med ritonavir förstärkt saquinavir.	Tenofovir disoproxil Glenmark i kombination med saquinavir som enda proteashämmare rekommenderas inte.
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
CCR5-antagonist		
Maravirok/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	Se produktresumé för läkemedel som innehåller maravirok.
Maravirok/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	
Maravirok/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Integrashämmare		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeldos/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och raltegravir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Raltegravir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (interaktionsmekanismen är inte känd) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegravir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
NRTI och NNRTI		
NRTI/Efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och NRTI annat än för lamivudin, zidovudin och tenofovirdisoproxil. Kliniskt signifikanta interaktioner har inte påvisats och är inte att förvänta eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de konkurrerar	På grund av likheten mellan lamivudin och emtricitabin, en komponent i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark, ska Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark inte ges samtidigt med lamivudin (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar.	
NNRTI/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats.	Eftersom användning av två NNRTI inte visats vara fördelaktig vad gäller effekt och säkerhet, rekommenderas inte samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och en annan NNRTI.
Didanosin/Tenofovirdisoproxil	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %.	Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och didanosin rekommenderas inte.
Didanosin/Efavirenz		
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin med en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin givet samtidigt med tenofovirdisoproxilbehandling har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer av hiv-1-infektionsbehandling.
Virushämmande medel mot hepatit C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4- eller P-gp-induktion – påverkan på elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 %	Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat eftersom det kan leda till förlust av virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir. Denna förlust beror på signifikanta minskningar av plasmakoncentrationer av elbasvir/grazoprevir orsakade av induktion av CYP3A4 eller P-gp.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	(CYP3A4- eller P-gp-induktion – påverkan på grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Se produktresumén för elbasvir/grazoprevir för mer information.
Glekaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	Förväntad: Glekaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir med efavirenz, en komponent i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark, kan minska plasmakoncentrationerna av glekaprevir och pibrentasvir signifikant och leda till minskad behandlingseffekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark rekommenderas inte. Se produktinformationen för glekaprevir/pibrentasvir för mer information.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 till ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 till ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 till ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 till ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 till ↑ 143)	Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir och voxilaprevir. Samtidig administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interaktion har endast studerats med sofosbuvir/velpatasvir. <i>Förväntad:</i> Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och sofosbuvir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Antibiotika		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 till ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 till ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 till ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 till ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Hos icke-infekterade frivilliga utvecklade 46 % utslag när de erhöill efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåer för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t ex azitromycin) kan övervägas. Andra makrolidantibiotika, såsom erytromycin, har inte studerats tillsammans med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark.
Klaritromycin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Klaritromycin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Läkemedel mot mykobakterier		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 till ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 till ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 till ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	Den dagliga dosen av rifabutin bör höjas med 50 % vid administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark. Man bör överväga att dubbla rifabutindosen vid behandlingar där rifabutin ges 2 eller 3 gånger i veckan med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2).
Rifabutin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rifabutin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 till ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) (CYP3A4 and CYP2B6 - induktion)	Vid samtidig behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz ge en exponering liknande en daglig dos efavirenz på 600 mg vid användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte
Rifampicin/Tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C _{max} : ↔	utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering av rifampicin rekommenderas vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark.
Rifampicin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Antimykotika		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 till ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 till ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 till ↓ 58) (minskning av koncentrationerna av itrakonazol: CYP3A4-induktion) Hydroxyittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 till ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 till ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Eftersom ingen dosrekommendation kan ges för itrakonazol när det används med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark bör en alternativ antimykotisk behandling övervägas.
Itrakonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Itrakonazol/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G-induktion)	Samtidig administrering av posakonazol och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska undvikas om inte nyttan för patienten uppväger risken.
Posakonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism) Samtidig administrering av standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)	Eftersom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark är en fast doskombinationsprodukt, kan inte efavirenz dosen ändras, och därmed ska inte vorikonazol och Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark administreras samtidigt.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Vorikonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Antimalariamedel		
Artemeter/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser om 4 tabletter vardera under 3 dagar/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i försämrad antimalariaeffekt, rekommenderas försiktighet när Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark administreras samtidigt med artemeter/lumefantrintabletter.
Artemeter/Lumefantrin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Artemeter/Lumefantrin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/Efavirenz (250/100 mg enkeldos/600 mg q.d.)	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 till ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 till ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 till ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig administrering av atovakvon/proguanil med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska undvikas.
Atovakvon och proguanilhydroklorid/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
ANTIKNVULSIVA LÄKEMEDEL		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 till ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 till ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 till ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 till ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 till ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 till ↓ 53) (minskning av koncentrationen av karbamezepin: CYP3A4-induktion; minskning av koncentrationen av efavirenz: CYP3A4 och CYP2B6-induktion).	Dosrekommendation för användning av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark tillsammans med karbamezepin kan inte ges. Ett alternativt antikonvulsivt läkemedel bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamezepin bör följas regelbundet.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	Samtidig administrering av högre doser av efavirenz eller karbamazepin har inte studerats.	
Karbamazepin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Karbamazepin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Fenytoin, Fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil har inte studerats. För efavirenz finns en risk för minskning eller ökning av plasmakoncentrationen för fenytoin, fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer.	När Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark administreras tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP-isozymer, bör plasmakoncentrationer av antikonvulsiva medel följas regelbundet.
Valproinsyra/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz. Begränsade data tyder på att Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark inte har någon kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för valproinsyra.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och valproinsyra kan administreras tillsammans utan dosjustering. Patienter ska övervakas med avseende på kontroll av epileptiska anfall.
Valproinsyra/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Valproinsyra/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatrin och gabapentin uteslutande elimineras oförändrade i urinen. Det är därmed osannolikt att de konkurrerar om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar som efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och vigabatrin eller gabapentin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Vigabatrin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vigabatrin/Tenofovirdisoproxil Gabapentin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Efavirenz kan höja eller sänka plasmakoncentrationer och förstärka eller försvaga effekter av warfarin eller acenokumarol.	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark kan dosjustering av warfarin eller acenokumarol krävas.
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 till ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 till ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 till ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 till ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark bör dosökningarna av sertralin anpassas efter kliniskt svar.
Sertralin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Sertralin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och paroxetin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Paroxetin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Paroxetin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör en liknande avsaknad av interaktion föreligga för fluoxetin.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och fluoxetin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Fluoxetin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Norepinefrin- och dopaminåterupptagshämmare		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeldos (fördröjd frisättning)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 till ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 47) Hydroxibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 till ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Ökningar av bupropion ska anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen av bupropion ska inte överskridas. Ingen dosanpassning krävs för efavirenz.
Bupropion/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Bupropion/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
Kalciumkanalblockerare		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 till ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 till ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 till ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 till ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 till ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 till ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 till ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 till ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 till ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av de farmakokinetiska parametrarna för efavirenz anses inte vara kliniskt signifikanta.	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark bör dosjustering av diltiazem anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Diltiazem/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin och Nikardipin	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil har inte studerats. När efavirenz administreras tillsammans med en kalciumkanalblockerare som utgör ett substrat för CYP3A4-enzym, finns en risk för sänkta	Vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark bör dosjustering av kalciumkanalblockeraren anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för kalciumkanalblockeraren).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	plasmakoncentrationer av kalciumkanalblockeraren.	
LIPIDSÄNKANDE LÄKEMEDEL		
HMG Co-A reductashämmare		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 till ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 till ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 till ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 till ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 till ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 till ↓ 51) Totalt aktiva HMG Co-A reductashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 till ↓ 26)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (se produktresumé för atorvastatin).
Atorvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atorvastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 till ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 till ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (se produktresumé för pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Pravastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 till ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 till ↓ 79) Simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 till ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 till ↓ 58) Totalt aktiva HMG Co-A reductashämmare: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 till ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 till ↓ 78) (CYP3A4-induktion) Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC eller C _{max} värden.	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (se produktresumé för simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Simvastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark och

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	utsöndras till stor del oförändrat via faeces, således förväntas ingen interaktion med efavirenz.	rosuvastatin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Rosuvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Perorala: Etinylöstradiol+Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinylöstradiol AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 till ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 till ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) Efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa effekter är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etinylöstradiol/ Tenofovirdisoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimat/Etinylöstradiol/ Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Injektion: Depomedroxiprogesteronacetat (DMPA)/ Efavirenz (150 mg i.m. enkeldos DMPA)	I en 3-månaders interaktionsstudie konstaterades inga signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna för MPA mellan försökspersoner som fick efavirenzinnehållande antiretroviral behandling och försökspersoner som inte fick antiretroviral behandling. Andra provare erhåll liknande resultat, även om plasmanivåerna av MPA	På grund av den begränsade information som finns tillgänglig ska en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	varierade mer i den andra studien. I båda studierna låg plasmaprogesteron kvar på låga nivåer hos försökspersoner som fick efavirenz och DMPA, vilket överensstämmer med ovulationshämning.	
DMPA/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
DMPA/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Minskad exponering för etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter godkännandet har det kommit enstaka rapporter om utebliven antikonception med etonogestrel hos patienter som exponerats för efavirenz.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception ska användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etonogestrel/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Etonogestrel/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
IMMUNSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Immunsuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (som ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. ↓ exponering av immunsuppressiva läkemedel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunsuppressiva läkemedel förväntas inte påverka exponeringen för efavirenz.	Dosjustering av det immunsuppressiva läkemedlet kan krävas. Täta kontroller av koncentrationer av det immunsuppressiva läkemedlet under minst två veckor (tills stabila koncentrationer har uppnåtts) rekommenderas vid in-respektive utsättande av behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark.
Takrolimus/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovirdisoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDER		
Metadon/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 till ↓ 66)	Samtidig användning med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir

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

¹ Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

Studier gjorda med andra läkemedel

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor (se nedan och avsnitt 5.3)

Kvinnor som tar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska undvika att bli gravida. Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark sätts in.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

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

I litteraturen har exponering för tenofovirdisoproxil under den tredje trimestern av graviditeten visats minska risken för överföring av HBV från moder till spädbarn om tenofovirdisoproxil ges till mödrar i tillägg till immunglobulin mot hepatit B och hepatit Bvaccin hos spädbarn.

I tre kontrollerade kliniska studier administrerades tenofovirdisoproxil (245 mg) en gång dagligen från 28 till 32 graviditetsveckan fram till 1 till 2 månader post partum hos totalt 327 gravida kvinnor med kronisk HBV-infektion. Kvinnorna och deras spädbarn följdes under upp till 12 månader efter förlossningen. Dessa data har inte lett till några säkerhetssignaler.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil.

Amning

Det har visats att efavirenz, emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av efavirenz, emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark ska därför inte användas under amning.

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

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

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

Utsättande av behandling med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit (se avsnitt 4.4).

Administrering av Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark med föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Förteckning över biverkningar i tabellform

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

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

Vanliga: - anorexi
 Mindre vanliga: - muntorrhet
 - osammanhängande tal
 - ökad aptit
 - minskad sexualdrift
 - myalgi

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark			
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>			
Vanliga		neutropeni	
Mindre vanliga		anemi ¹	
<i>Immunsystemet:</i>			
Vanliga		allergisk reaktion	
Mindre vanliga	hypersensitivitet		
<i>Metabolism och nutrition:</i>			
Mycket vanliga			hypofosfatemi ²
Vanliga	hypertriglyceridemi ³	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga	hyperkolesterolemi ³		hypokalemi ²
Sällsynta			laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>			
Vanliga	depression (svåra hos 1,6 %) ³ , oro ³ , onormala drömmar ³ , insomni ³	onormala drömmar, insomnia	
Mindre vanliga	suicidförsök ³ , suicidföreställningar ³ , psykos ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallucinationer ³ , euforiskt humör ³ , påverkad labilitet ³ , förvirrat tillstånd ³ , katatoni ³ , aggression ³		
Sällsynta	själv mord ^{3,4} , inbillning ^{3,4} , neuros ^{3,4}		
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>			
Mycket vanliga		huvudvärk	yrsel
Vanliga	cerebellära koordinations- och balansstörningar ³ , somnolens (2,0 %) ³ , huvudvärk (5,7 %) ³ , störd uppmärksamhet (3,6 %) ³ , yrsel (8,5 %) ³	yrsel	huvudvärk
Mindre vanliga	konvulsioner ³ , amnesi ³ , onormalt tänkande ³ , ataxi ³ ,		

	onormal koordination ³ , agitation ³ , tremor		
<i>Ögon:</i>			
Mindre vanliga	dimsyn		
<i>Öron och balansorgan:</i>			
Mindre vanliga	tinnitus, vertigo		
<i>Blodkärl:</i>			
Mindre vanliga	vallningar		
<i>Magtarmkanalen:</i>			
Mycket vanliga		diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, illamående	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga	pankreatit		pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>			
Vanliga	förhöjt aspartatamino- transferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt gammaglutamyltransferas (GT)	förhöjt serum-ASAT och/eller förhöjt serum- ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Mindre vanliga	akut hepatit		
Sällsynta	leversvikt ^{3,4}		leversteatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>			
Mycket vanliga	utslag (måttligt-svårt 11,6%, alla grader 18%) ³		utslag
Vanliga	klåda	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, utslag, klåda, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) ¹	
Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme ³ , svåra utslag ($< 1\%$)	angioödem ⁴	
Sällsynta	fotoallergisk dermatit		angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>			
Mycket vanliga		förhöjt kreatinkinas	
Mindre vanliga			rabdomyolys ² , muskelsvaghet ²
Sällsynta			osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{2,4} , myopati ²
<i>Njurar och urinvägar:</i>			
Mindre vanliga			förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom

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

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

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

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

Utslag: I kliniska studier med efavirenz var utslagen vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträdde inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvann utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark kan återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark återinsätts.

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

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

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

Nedsatt njurfunktion: Eftersom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 Sammanfattning av säkerhetsprofil). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättning av tenofovirdisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t ex patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

Laktacidosis: Fall av laktacidosis har rapporterats med tenofovirdisoproxil enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som har predisponerande faktorer, såsom patienter med svårt nedsatt leverfunktion (klass C på CPT-skalan) (se avsnitt 4.3) eller patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att inducera laktacidosis, löper ökad risk för svår laktacidosis under behandling med tenofovirdisoproxil, inklusive dödlig utgång.

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

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

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

Pediatrik population

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda populationer

Äldre: Den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla patienter med lätt nedsatt njurfunktion som behandlas med Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Glenmark (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

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

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

Hjärtats elektrofysiologi

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz har visat antiretroviral aktivitet mot de flesta non-clade B isolat (subtyp A, AE, AG, C, D, F, G, J, och N) men hade minskad antiretroviral aktivitet mot grupp O-virus. Emtricitabin visade antiretroviral aktivitet mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F och G. Tenofovir visade antiretroviral aktivitet mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F, G och O. Både emtricitabin och tenofovir visade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 och antiretroviral aktivitet mot HBV.

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

Resistens

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

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

Resistens mot emtricitabin eller tenofovir har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att en M184V- eller M184I-RT-substitution utvecklats med emtricitabin eller en K65R-RT-substitution med tenofovir. Emtricitabinresistent virus med M184V/I-mutationen var korsresistent mot lamivudin, men bibehöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir eller didanosin och resulterar i reducerad känslighet för dessa läkemedel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Både K65R och M184V/I-mutationerna är fullt mottagliga för behandling med efavirenz. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 RT selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir.

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

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

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

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

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovirdisoproxil (N=244)		Efavirenz+ lamivudin/zidovudin (N=243)	
Resistensanalys vid vecka 144	19		31	
Genotyper vid pågående behandling	19	(100 %)	29	(100 %)
Efavirenzresistens¹	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)

K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs²	0		2	(7 %)

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

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934), där hiv-1-infekterade patienter som tidigare varit obehandlade med antiretrovirala läkemedel, antingen fick behandling en gång dagligen med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil eller fast doskombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger dagligen och efavirenz en gång dagligen (se produktresumén för den fasta kombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil). Patienter som slutförde 144-veckorsbehandling med endera behandlingsgruppen i studie GS-01-934 fick möjlighet att fortsätta i en förlängningsstudie med öppen behandling med den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på fastande mage. Data finns från 286 patienter som övergick till den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil: 160 hade tidigare behandlats med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil och 126 hade tidigare behandlats med den fasta kombinationen zidovudin/lamivudin samt efavirenz. Höga frekvenser av virologisk suppression bibehölls av patienter från båda de initiala behandlingsgrupperna som därefter fick den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i den öppna förlängningsstudien. Efter 96 veckors behandling med den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil förblev plasmakoncentrationerna hiv-1-RNA < 50 kopior/ml hos 82 % av patienterna och < 400 kopior/ml hos 85 % av patienterna (intention to treat analys (ITT), saknas = terapivikt).

Studie AI266073 var en 48 veckor lång randomiserad klinisk studie där hiv-infekterade patienter fick öppen behandling för att jämföra effekten av den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil med antiretroviral behandling bestående av minst två nukleosid eller nukleotid omvända transkriptashämmare (NRTI) tillsammans med en proteashämmare

eller icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare; emellertid inte en behandling som innehöll alla komponenter av den fasta kombinationen (efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil). Den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil administrerades på fastande mage (se avsnitt 4.2). Patienterna hade aldrig haft virologisk svikt vid tidigare antiretroviral behandling, hade inga kända hiv-1 mutationer som visade resistens mot någon av de tre ingående komponenterna i den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, och hade haft virologisk suppression i minst tre månader från studiestart. Patienterna övergick antingen till den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) eller fortsatte med sin ursprungliga antiretrovirala behandling (N=97). 48-veckors data visade att höga nivåer av virologisk suppression, jämfört med den ursprungliga behandlingen, bibehölls för de randomiserade patienter som hade övergått till den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se tabell 4).

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

Effektmått	Behandlingsgrupp		
	Fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) n/N (%)	Bibehållen ursprunglig behandling (N=97) n/N (%)	Skillnad mellan en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och ursprunglig behandling
Patienter med hiv-1 RNA < 50 kopior/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % till 25,6 %)
M=Exkluderad	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % till 6,7 %)
M=Svikt	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % till 9,3 %)
Modifierad LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % till 2,7 %)
Patienter med hiv-1 RNA < 200 kopior/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % till 2,2 %)
M=Exkluderad	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % till 4,2 %)
M=Svikt	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % till 7,9 %)

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

M: Saknas

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

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

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

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

Tidigare fast doskombination av substanserna efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil (N=299)	Tidigare NNRTI-baserad behandling (N=104)	Tidigare PI-baserad behandling (N=34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

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

Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

Referens: engångsdos av en 600 mg tablett av efavirenz, en 200 mg kapsel av emtricitabin och en 245 mg tablett av tenofovirdisoproxil intagen vid fastande tillstånd.

Värden för test och referens är medelvärden (% koefficient av variationen)

GMR=geometriskt medelvärde (*geometric least-squares mean ratio*), CI=konfidensintervall

Absorption

Hos hiv-infekterade patienter uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av efavirenz inom 5 timmar och steady-statekoncentrationer inom 6 till 7 dagar. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga maximala steady-state $C_{\max}$ $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [medel $\pm$ standardavvikelse (S.D.) (% variationskoefficient (CV))], steady-state $C_{\min}$ $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) och AUC $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{timme}$ (40 %).

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

Maximal plasmakoncentration av tenofovir har observerats inom 1 timme efter intag på fastande mage, då en enkeldos om 300 mg med tenofovirdisoproxil administrerats oralt till hiv-1-infekterade patienter. $C_{\max}$ och AUC (medel $\pm$ S.D.) (% CV) var $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %) respektive $2\ 287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{timme/ml}$ (30 %). Den orala biotillgängligheten av tenofovir från tenofovirdisoproxil hos fastande patienter var ungefär 25 %.

Påverkan av föda

Den fasta doskombinationen efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte utvärderats tillsammans med föda.

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

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

Distribution

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

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

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

Metabolism

Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av CYP-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är i huvudsak inaktiva mot hiv-1. *In vitro*-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isozymer som huvudsakligen står för metabolism av efavirenz, och att efavirenz hämmar CYP-isozymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro* studier hämmade inte efavirenz CYP2E1, och hämmade CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över dem som erhöles kliniskt.

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

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

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

Eliminering

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

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

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

Farmakokinetik för särskilda populationer

Ålder

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

Kön

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

Etnicitet

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

Pediatrisk population

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat
Pregelatiniserad stärkelse

Filmdragering:

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk (E553b)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen innehållande 30 eller 90 filmdragerade tabletter, och torkmedel (kiselgel).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter eller 90 (3 burkar med 30 eller 1 burk med 90) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31

824194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57733

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-05-03

Datum för förnyat godkännande: 2024-04-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-27