

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Padviram 600 mg/200 mg/245 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 300,6 mg tenofovirdisoproksil suksinat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, kapselformet, filmdrasjert tablett, umerket på begge sider, med målene 22x11 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Padviram er et kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Det er indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av humant immunsviktvirus-1 (HIV-1) hos voksne 18 år eller eldre med virologisk suppresjon av HIV-1 RNA-nivåer på < 50 kopier/ml ved nåværende antiviral kombinasjonsbehandling i mer enn tre måneder. Pasientene må ikke ha erfart virologisk svikt ved tidligere antiretroviral behandling og de må ikke ha utviklet virusstammer med mutasjoner som viser signifikant resistens overfor noen av de tre komponentene i Padviram (se pkt. 4.4 og 5.1).

Fordelene med et kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil er hovedsakelig vist ved 48 ukers data fra en klinisk studie hvor pasienter med stabil virologisk suppresjon ved antiviral kombinasjonsbehandling byttet til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil (se pkt. 5.1). Det foreligger foreløpig ikke data fra kliniske studier med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil hos behandlingsnaive pasienter eller hos pasienter som er kraftig behandlet tidligere.

Der foreligger ingen data som støtter kombinasjonen av efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil og andre antiretrovirale legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av HIV-infeksjon.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose av Padviram er én tablett tatt peroralt én gang daglig.

Dersom pasienten glemmer en dose med Padviram og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Padviram så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen.

Dersom pasienten glemmer en dose med Padviram, det har gått mer enn 12 timer og det snart er tid for neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Padviram er tatt, skal en ny tablett tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 1 time etter at Padviram er tatt er det ikke nødvendig å ta en ny dose.

Det anbefales å ta Padviram på tom mage, siden mat kan øke eksponeringen for efavirenz og kan føre til økt bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosering ved sengetid anbefales for å øke toleransen av efavirenz med hensyn på nevrologiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Det er forventet at eksponeringen for tenofovir (AUC) kan bli ca. 30 % lavere ved administrasjon av Padviram på tom mage sammenlignet med enkeltkomponenten tenofovirdisoproksil tatt sammen med mat (se pkt. 5.2). Data vedrørende den kliniske betydningen av reduksjonen i den farmakokinetiske eksponeringen er ikke tilgjengelige. Hos virologisk suppresserte pasienter forventes den kliniske relevansen av denne reduksjonen å være begrenset (se pkt. 5.1).

Hvis behandling med en av komponentene i Padviram må seponeres, eller hvis det er nødvendig å justere dosen, er egne preparater med innhold av enkeltkomponentene efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil tilgjengelig. Det henvises til preparatomtalene for disse legemidlene.

Hvis Padviram må seponeres, må det tas hensyn til den lange halveringstiden for efavirenz (se pkt. 5.2) og lange intracellulære halveringstider for tenofovir og emtricitabin. På grunn av variasjon mellom pasientene med hensyn til disse parametrene og bekymring for utvikling av resistens, må behandlingsretningslinjer for behandling av HIV følges og årsaken til seponeringen tas i betraktning.

Dosejustering: Hvis Padviram gis sammen med rifampicin til pasienter som veier 50 kg eller mer, kan det vurderes å gi en tilleggsdose av efavirenz på 200 mg/dag (800 mg totalt) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre

Padviram bør gis med forsiktighet til eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Padviram anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) <50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon må doseintervallet av emtricitabin og tenofovirdisoproksil justeres på en måte som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med mildt leversykdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasse A) kan behandles med den vanlige anbefalte dosen av Padviram (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Pasientene bør overvåkes nøye vedrørende bivirkninger, spesielt nevrologiske bivirkninger relatert til efavirenz (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvis Padviram seponeres hos pasienter som har samtidig infeksjon av HIV og HBV, må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Tablettene med Padviram skal svelges hele sammen med vann, én gang per dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT, klasse C) (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin). Konkurransen med efavirenz om cytokrom P450 (CYP) 3A4 kan føre til en hemming av metabolismen av disse legemidlene og skape et potensiale for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. arytmier, forlenget sedasjon eller respirasjonsdepresjon) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med vorikonazol. Efavirenz reduserer plasmakonsentrasjonen til vorikonazol signifikant mens vorikonazol også øker plasmakonsentrasjonen til efavirenz signifikant. Siden Padviram er et kombinasjonspreparat med faste doser, kan ikke dosen av efavirenz endres (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av efavirenz (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med elbasvir/grazoprevir på grunn av forventede, signifikante reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir og grazoprevir. Denne effekten skyldes induksjon av CYP3A4 eller P-gp av efavirenz og kan føre til tap av behandlingseffekt av elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

Administrering til pasienter med:

- en familiehistorie med plutselig død eller med medfødt forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogrammer, eller enhver klinisk tilstand kjent for å forlenge QTc-intervallet.
- en historie med symptomatiske hjertearytmier eller klinisk relevant bradykardi, eller hjertesvikt sammen med redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon.
- alvorlig forstyrrelse av elektrolyttbalansen, f.eks. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Samtidig administrering med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (proarytmisk).

Disse legemidlene omfatter:

- antiarytmika av klasse IA og III,
- nevroleptika, antidepressiva,
- visse antibiotika, inkludert noen midler i de følgende klassene: makrolider, fluorokinoloner, antimykotika av imidazol- og triazoltypen,
- visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- visse antimalariamidler,
- metadon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrering med andre legemidler

Den faste kombinasjonen Padviram bør ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder virkestoffene emtricitabin eller tenofovirdisoproksil.

Padviram bør ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder efavirenz, med mindre det er nødvendig for dosejustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grunn av likheter med emtricitabin bør ikke Padviram gis samtidig med andre cytidinanaloger som lamivudin (se pkt. 4.5). Padviram bør ikke gis samtidig med adefovirdipivoksil eller med legemidler som inneholder tenofoviralafenamid.

Samtidig administrering av Padviram og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av Padviram og og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir anbefales ikke, siden plasmakonsentrasjonen til velpatasvir og voksilaprevir forventes å reduseres etter samtidig administrering med efavirenz, og føre til redusert behandlingseffekt av sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

Det er ikke data tilgjengelig vedrørende sikkerhet og effekt av Padviram kombinert med andre antiretrovirale midler.

Samtidig bruk av *Ginkgo biloba*-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Overgang fra proteasehemmerbasert, antiretroviral behandling

For tiden indikerer tilgjengelige data en trend hos pasienter med en proteasehemmerbasert, antiretroviral behandling at overgang til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil kan føre til nedsatt respons på behandlingen (se pkt. 5.1). Slike pasienter bør overvåkes nøye vedrørende økt virusmengde og, siden sikkerhetsprofilene til efavirenz og proteasehemmere er forskjellige, vedrørende bivirkninger.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Padviram eller annen antiretroviral behandling kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner knyttet til HIV-infeksjon. De bør derfor fortsatt være under nøye klinisk overvåking av leger med erfaring i behandling av pasienter med sykdommer knyttet til HIV.

Overføring av HIV

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Effekt av matinntak

Padviram tatt sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz (se pkt. 5.2) og øke bivirkningsfrekvensen (se pkt. 4.8). Det anbefales at Padviram tas på tom mage, helst ved sengetid.

Lever sykdommer

Farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil er ikke påvist hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer (se pkt. 5.2). Padviram er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) og anbefales ikke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Fordi efavirenz hovedsakelig metaboliseres av CYP-systemet, må forsiktighet utvises når Padviram administreres til pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør få nøye oppfølging med hensyn på bivirkninger av efavirenz, særlig symptomer fra nervesystemet. Laboratorieprøver bør utføres periodisk for å evaluere leversykdommen (se pkt. 4.2).

Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) og bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres eller det er vedvarende forhøyede serumtransaminaseverdier på mer enn 5 ganger den øvre normalverdien, må fordelen ved fortsatt behandling med Padviram veies opp mot den potensielle risikoen for signifikant levertoksisitet. Hos slike pasienter må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen (se pkt. 4.8).

Monitorering av leverenzymene er også anbefalt hos pasienter som behandles med andre legemidler forbundet med levertoksisitet.

Leverbivirkninger

Etter markedsføring har det også vært rapportert om leversvikt som har oppstått hos pasienter som ikke tidligere har hatt leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer (se pkt. 4.8). Monitorering av leverenzymene bør vurderes for alle pasienter uavhengig av tidligere leverdysfunksjon eller andre

risikofaktorer.

Pasienter med både HIV og hepatitt B (HBV) eller C (HCV) virusinfeksjon

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som får CART, har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger.

Legene bør forholde seg til gjeldende behandlingsretningslinjer for HIV for å oppnå optimal håndtering av HIV-infeksjonen hos pasienter som også har HBV-infeksjon.

Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C se også de relevante preparatomtalene for disse legemidlene.

Sikkerhet og effekt av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil er ikke undersøkt for behandling av kronisk HBV-infeksjon. Emtricitabin og tenofovir har individuelt og i kombinasjon vist aktivitet mot HBV ved farmakodynamiske studier (se pkt. 5.1). Begrenset klinisk erfaring antyder at emtricitabin og tenofovirdisoproksil har anti-HBV-aktivitet når de blir brukt i antiretroviral kombinasjonsbehandling for å kontrollere HIV-infeksjon. Seponering av behandling med Padviram hos pasienter som har samtidig infeksjon av HIV og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. HIV-infiserte pasienter som samtidig er infisert med HBV og som seponerer behandlingen med Padviram, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst fire måneder etter at behandlingen med Padviram er avsluttet. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å gjenoppta behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

QTc-forlengelse

QTc-forlengelse har blitt observert ved bruk av efavirenz (se pkt. 4.5 og 5.1). For pasienter med økt risiko for torsade de pointes eller som får legemidler med kjent risiko for torsade de pointes, bør alternativer til Padviram vurderes.

Psykiatriske symptomer

Psykiatriske bivirkninger er rapportert hos pasienter som behandles med efavirenz. Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for å få alvorlige psykiatriske bivirkninger. Særlig var alvorlig depresjon mer vanlig hos pasienter med depresjon i anamnesen. Etter markedsføring har det også vært rapportert om alvorlig depresjon, selvmord, vrangforestillinger, psykoselignende oppførsel og katatoni. Pasientene bør informeres om at dersom de opplever symptomer som alvorlig depresjon, psykose eller selvmordstanker, bør de kontakte legen umiddelbart for å få vurdert muligheten for at symptomene kan skyldes bruken av efavirenz. Hvis det er tilfelle, må det avgjøres om risikoen for fortsatt behandling oppveier fordelene (se pkt. 4.8).

Symptomer fra nervesystemet

Symptomer som inkluderer, men ikke er begrenset til, svimmelhet, søvnløshet, døsighet, konsentrasjonsproblemer og unormale drømmer er hyppig rapporterte bivirkninger hos pasienter som får efavirenz 600 mg daglig i kliniske studier. Svimmelhet ble også sett i kliniske studier med emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Hodepine er rapportert i kliniske studier med emtricitabin (se pkt. 4.8). Symptomer fra nervesystemet knyttet til efavirenz begynner vanligvis i løpet av de første par dagene av behandlingen og forsvinner vanligvis etter de første 2 – 4 ukene. Pasientene må informeres om at dersom disse vanlige symptomene opptrer, er det sannsynlig at de forbedres ved fortsatt behandling og at de ikke er et tegn på at mindre hyppige psykiatriske symptomer vil oppstå senere.

Krampeanfall

Kramper har vært sett hos pasienter som får efavirenz, vanligvis hos pasienter med krampeanfall i anamnesen. Hos pasienter som samtidig får antikonvulsive legemidler som hovedsakelig metaboliseres via leveren, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital, kan det være påkrevet med periodisk monitorering av plasmanivåene. Plasmakonsentrasjonen av karbamazepin ble redusert i en interaksjonsstudie

der karbamazepin ble gitt sammen med efavirenz (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises hos alle pasienter med krampeanfoll i anamnesen.

Nedsatt nyrefunksjon

Padviram anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon må dosen av emtricitabin og tenofoviridisoprosil justeres på en måte som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2). Bruk av Padviram bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av et nefrotoksisk legemiddel. Hvis samtidig bruk av Padviram og nefrotoksiske midler (f. eks. aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir, interleukin-2) ikke kan unngås, må nyrefunksjonen monitoreres ukentlig (se pkt. 4.5).

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom Padviram administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofoviridisoprosil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før behandling med Padviram igangsettes, og at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) også kontrolleres etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon. Hos pasienter med nyredysfunksjon i anamnesen eller som har risiko for nyredysfunksjon er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Hvis serumfosfatnivået er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 50 ml/min hos en pasient som får Padviram, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Siden Padviram er et kombinasjonspreparat og doseringen av de enkelte komponentene ikke kan endres, må behandling med Padviram seponeres hos pasienter med bekreftet kreatininclearance < 50 ml/min eller nedsatt serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Avbryting av behandling med Padviram bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres. Hvis behandling med en av komponentene i Padviram må seponeres, eller hvis det er nødvendig å justere dosen, er egne preparater med innhold av enkeltkomponentene efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil tilgjengelig.

Beneffekter

Benmisdannelser som osteomalasi, som kan manifestere seg som vedvarende eller forverrede bensmerter og i sjeldne tilfeller bidra til benbrudd, kan være forbundet med tenofoviridisoprosil-indusert proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8). Tenofoviridisoprosil kan også forårsake redusert benmineraltetthet (BMD).

I en kontrollert klinisk studie over 144 uker hvor tenofoviridisoprosil ble sammenlignet med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive pasienter, ble en liten reduksjon i BMD i hofter og ryggrad observert i begge behandlingsgrupper. Etter 144 uker var reduksjonen i benmineraltettheten i ryggraden og endring i benbiomarkører fra baseline signifikant større i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil. Reduksjon i benmineraltettheten i hoften var signifikant større i denne gruppen frem til uke 96. Det var imidlertid ingen økning i risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante benabnormaliteter etter 144 uker i denne studien.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofoviridisoprosil som del av et regime som inneholdt en boostret proteasehemmer.

I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoproksil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoproksil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

Hvis benmisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

Dersom benabnormaliteter mistenkes, må hensiktsmessig råd innhentes.

Hudreaksjoner

Mildt til moderat utslett er rapportert for de enkelte komponentene i kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Utslett knyttet til efavirenz forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forbedre tolerabiliteten og fremskynde at utslettet forsvinner.

Alvorlig utslett med blemmedannelse, fuktig avskalling eller sår dannelse er rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene behandlet med efavirenz (se pkt. 4.8). Insidensen av erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom var ca. 0,1 %. Padviram må seponeres hos pasienter som utvikler alvorlig utslett med blemmedannelse, avskalling, påvirkning av slimhinnen eller feber. Erfaring med efavirenz hos pasienter som seponerte andre antiretrovirale legemidler av typen NNRTI, er begrenset. Padviram anbefales ikke for pasienter som har hatt en livstruende kutan reaksjon (f. eks. Stevens-Johnson syndrom) ved bruk av NNRTI.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii pneumoniae*. Ethvert symptom på innflammasjon bør utredes, og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig

immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Pasienter med HIV-1-utviklede mutasjoner

Padviram bør unngås hos pasienter med HIV-1 som utvikler mutasjon av K65R, M184V/I eller K103N (se pkt. 4.1 og 5.1).

Eldre

Kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt lever- eller nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Padviram (se pkt. 4.2).

Padviram inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden Padviram inneholder efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil, kan enhver interaksjon som er identifisert for disse substansene individuelt, forekomme med Padviram. Interaksjonsstudier med disse midlene har kun blitt utført hos voksne.

Siden Padviram er en fast kombinasjon, skal det ikke gis samtidig med noen legemidler som inneholder komponentene emtricitabin eller tenofoviridisoprosil. Padviram bør ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder efavirenz, med mindre det er nødvendig for dosejustering, f.eks. med rifampicin (se pkt. 4.2). På grunn av likheter med emtricitabin skal Padviram ikke gis samtidig med andre cytidinaloger som lamuvidin. Padviram bør ikke gis samtidig med adefovirdipivoksil eller med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid.

Efavirenz induserer CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Substanser som er substrater av disse enzymene kan ha redusert plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med efavirenz. Efavirenz kan indusere CYP2C19 og CYP2C9. Imidlertid er hemming også observert *in vitro*, og nettoeffekten av samtidig administrering med substrater av disse enzymene er ikke klar (se pkt. 5.2).

Efavirenz-eksponeringen kan økes når det gis sammen med legemidler (f.eks. ritonavir) eller mat (f.eks. grapefruktjuice) som hemmer aktiviteten av CYP3A4 eller CYP2B6. Substanser eller urtepreparater (for eksempel Ginkgo biloba-ekstrakter og johannesurt) som induserer disse enzymene kan forårsake redusert plasmakonsentrasjon av efavirenz. Samtidig bruk av johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Ginkgo biloba-ekstrakter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av efavirenz og metamizol, som er en induktor av metaboliserende enzymer, inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsake redusert plasmakonsentrasjon av efavirenz og mulig redusert klinisk effekt. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av metamizol og efavirenz, og klinisk respons og/eller legemiddelnivåer bør overvåkes på hensiktsmessig måte.

In vitro og kliniske farmakokinetiske interaksjonsstudier har vist at potensialet for CYP-mediert interaksjon mellom emtricitabin og tenofoviridisoprosil og andre legemidler, er lav.

Interaksjon med cannabinoidtest

Efavirenz bindes ikke til cannabinoidreseptorer. Falske positive resultater av cannabinoidtest i urin har blitt rapportert med noen screeningtester hos friske personer og pasienter med HIV-infeksjon som fikk efavirenz.

Bekreftende testing ved hjelp av en mer spesifikk metode, for eksempel gasskromatografi/massespektrometri, anbefales i slike tilfeller.

Kontraindikasjon for samtidig bruk

Padviram må ikke gis sammen med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller sekalealkaloide (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) fordi hemming av disse legemidlenes metabolisme kan føre til alvorlige, livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Samtidig administrering av Padviram med elbasvir/grazoprevir er kontraindisert fordi det kan føre til tap av virologisk respons på elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.3 og tabell 1).

Vorikonazol: Samtidig administrering av standarddoser efavirenz og vorikonazol er kontraindisert. Siden Padviram er et kombinasjonspreparat med fast dose, kan dosen av efavirenz ikke endres. Vorikonazol og Padviram må derfor ikke gis samtidig (se pkt. 4.3 og Tabell 1).

Johannesurt (Hypericum perforatum): Samtidig administrering av Padviram og johannesurt eller urtepreparater som inneholder johannesurt, er kontraindisert. Plasmanivåene for efavirenz kan reduseres ved samtidig bruk av johannesurt. Dette skyldes at johannesurt fører til induksjon av legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner. Dersom pasienten allerede tar johannesurt, må johannesurt seponeres og virusnivåene, og hvis mulig efavirennivået, kontrolleres. Efavirennivået kan øke når johannesurt seponeres. Den induserende effekten av johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter seponering (se pkt. 4.3).

QT-forlengende legemidler: Padviram er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet og som kan føre til torsade de pointes, inkludert: antiarytmika av klasse IA og III, nevroleptika og antidepressiva, visse antibiotika, inkludert noen midler i de følgende klassene: makrolider, fluorokinoloner, antimykotika av imidazol- og triazoltypen, visse ikke-sederende antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, visse antimalariamidler og metadon (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk ikke anbefalt

Atazanavir/ritonavir: Det foreligger utilstrekkelig data til å gi en doseringsanbefaling for atazanavir/ritonavir i kombinasjon med Padviram. Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir og Padviram anbefales derfor ikke (se Tabell 1).

Prazikvantel: Samtidig bruk av Padviram med prazikvantel anbefales ikke på grunn av signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjoner av prazikvantel med risiko for behandlingssvikt på grunn av økt levermetabolisme av efavirenz. Hvis kombinasjonen er nødvendig, kan det vurderes om dosen av prazikvantel skal økes.

Didanosin: Samtidig administrering av didanosin og Padviram anbefales ikke (se pkt. 4.4 og Tabell 1).

Sofosbuvir/velpatasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir: Samtidig administrering av Padviram og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir anbefales ikke (se pkt. 4.4 og Tabell 1).

Legemidler som utskilles via nyrene: Siden emtricitabin og tenofovir primært utskilles via nyrene, kan samtidig administrering av Padviram og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon (f. eks. cidofovir), øke serumkonsentrasjonen av emtricitabin, tenofovir og/eller de legemidlene som gis samtidig.

Bruk av Padviram bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av et nyretoksisk legemiddel. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil eller dets enkelte komponent(er) og andre legemidler er inkludert i Tabell 1 nedenfor (økning er vist ved "↑",

reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔", to ganger daglig som "BID", én gang daglig som "QD" og en gang hver 8. time som "Q8H"). Hvis opplysningen finnes, er 90 % konfidensintervaller vist i parentes.

Tabell 1: Interaksjoner mellom Padviram eller dets enkeltkomponenter og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
ANTI-INFEKTIVA		
Antivirale midler mot HIV		
Proteasehemmere		
Atazanavir/ritonavir/tenofovirdisoproksil (300 mg QD/100 mg QD/245 mg QD)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 til ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 til ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 til ↑ 10) Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med tenofovir førte til økt eksponering for tenofovir. Høyere tenofovirkonsentrasjoner kan muligens potensierte bivirkninger som skyldes tenofovir, inkludert nyresykdommer.	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir og Padviram anbefales ikke.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg QD/100 mg QD/600 mg QD, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % til ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 til ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 til ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg QD/200 mg QD/600 mg QD, alle doser gitt sammen med mat)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 % til ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 % til ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 induksjon). * Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD om kvelden, uten efavirenz. Denne reduksjonen i atazanavir C_{min} kan påvirke effekten av atazanavir negativt. ** basert på historisk sammenligning. Samtidig administrering av efavirenz med atazanavir/ritonavir anbefales ikke.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg BID*/100 mg BID/ 600 mg QD) *lavere enn anbefalte doser; lignende funn er forventet med anbefalte doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 induksjon) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4-hemming)	Padviram sammen med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan resultere i suboptimal darunavir C _{min} . Dersom Padviram skal brukes sammen med darunavir/ritonavir, bør et regime med darunavir/ritonavir 600mg/100 mg to ganger daglig brukes. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av darunavir/ritonavir sammen med Padviram. Se seksjonen om ritonavir nedenfor.
Darunavir/ritonavir/tenofoviridisoproksil (300 mg BID*/100 mg BID/ 245 mg QD) *lavere enn anbefalt dose	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt. Ingen interaksjon er forventet på grunn av de forskjellige eliminasjonsbanene.	Monitorering av nyrefunksjonen kan være indisert, spesielt hos pasienter med underliggende systemisk eller nyresykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg BID/100 mg BID/ 600 mg QD)	Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Padviram og fosamprenavir/ritonavir kan gis samtidig uten dosejustering. Se seksjonen om ritonavir nedenfor.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Indinavir/efavirenz (800 mg Q8H/200 mg QD)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % En tilsvarende reduksjon i eksponering overfor indinavir ble observert da indinavir 1000 mg Q8H ble gitt sammen med efavirenz 600 mg QD (CYP3A4 induksjon) For samtidig administrering av efavirenz og lavdose ritonavir i kombinasjon med en proteasehemmer, se avsnittet om ritonavir nedenfor.	Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi en doseringsanbefaling for indinavir i kombinasjon med Padviram. Fordi den kliniske signifikansen av redusert indinavirkonsentrasjon ikke er fastlagt, må det tas hensyn til størrelsen av den observerte farmakokinetiske interaksjonen når det velges et regime som inneholder både efavirenz, som er et av innholdsstoffene i Padviram, og indinavir.
Indinavir/emtricitabin (800 mg Q8H/200 mg QD)	Indinavir: AUC: ↔	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
	C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavir/tenofoviridisoprosil (800 mg Q8H/245 mg QD)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavir/ritonavir/tenofoviridisoprosil (400 mg BID/100 mg BID/245 mg QD)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 til ↑ 66) Høyere konsentrasjon av tenofovir kan forsterke bivirkninger knyttet til tenofovir, inkludert nyresykdom.	
Lopinavir/ritonavir myke kapsler eller mikstur/efavirenz	Betydelig reduksjon i eksponeringen for lopinavir nødvendiggjorde dosejustering av lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir 533/133 mg (myke kapsler) to ganger daglig i kombinasjon med efavirenz og to NRTI, ga samme plasmakonsentrasjoner av lopinavir som lopinavir/ritonavir (myke kapsler) 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz (historiske data).	Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi en doseringsanbefaling for lopinavir/ritonavir i kombinasjon med Padviram. Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir og Padviram anbefales ikke.
Lopinavir/ritonavir tabletter/efavirenz (400/100 mg BID/600 mg QD)	Lopinavirkonsentrasjoner: ↓ 30-40 %	
(500/125 mg BID/600 mg QD)	Lopinavirkonsentrasjoner: tilsvarende 400/100 mg to ganger daglig uten efavirenz. Dosejustering av lopinavir/ritonavir er nødvendig når det gis sammen med efavirenz. For samtidig administrering av efavirenz og lavdose ritonavir i kombinasjon med en proteasehemmer, se avsnittet om ritonavir nedenfor.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Ritonavir/efavirenz (500 mg BID/600 mg QD)	Ritonavir: Morgen AUC: ↑ 18 % (↑ 6 til ↑ 33) Kveld AUC: ↔ Morgen C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 til ↑ 38) Kveld C _{max} : ↔ Morgen C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 til ↑ 86) Kveld C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 til ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 til ↑ 46) (hemming av CYP-mediert oksidativ metabolisme). Kombinasjonen av efavirenz og ritonavir 500 mg eller 600 mg to ganger daglig ble ikke godt tolerert (for eksempel forekom svimmelhet, kvalme, parestesier og forhøyede leverenzymmer). Tilstrekkelige data om tolerabiliteten av efavirenz gitt sammen med lavdose ritonavir (100 mg en eller to ganger daglig) er ikke tilgjengelig.	Samtidig administrering av ritonavir i doser på 600 mg og Padviram anbefales ikke. Når Padviram brukes med lavdose ritonavir, bør man på grunn av mulig farmakodynamisk interaksjon ta i betraktning muligheten for økt forekomst av bivirkninger knyttet til efavirenz.
Ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Ritonavir/tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Sakinavir/ritonavir/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. For samtidig administrering av efavirenz og lavdose ritonavir i kombinasjon med en proteasehemmer, se avsnittet om ritonavir ovenfor.	Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne gi en doseringsanbefaling for sakonavir/ritonavir når det gis sammen med Padviram. Samtidig administrering av sakonavir/ritonavir og Padviram anbefales ikke. Bruk av Padviram i kombinasjon med sakonavir som den eneste proteasehemmeren anbefales ikke.
Sakinavir/ritonavir/tenofoviridisoprosil	Det fantes ikke klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering av tenofoviridisoprosil med ritonavir forsterket sakonavir.	
Sakinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
CCR5-antagonist		
Maraviroc/efavirenz (100 mg BID/600 mg QD)	Maraviroc: AUC _{12t} : ↓ 45 % (↓ 38 til ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 til ↓ 62) Efavirenz konsentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet.	Se preparatomtalen (SPC) for legemidlet som inneholder maraviroc.
Maraviroc/tenofoviridisoprosil (300 mg BID/245 mg QD)	Maraviroc: AUC _{12t} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir konsentrasjoner er ikke målt, ingen effekt er forventet.	
Maraviroc/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Hemmer av overføring av integrasetråd		
Raltegravir/efavirenz (400 mg enkelt dose/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 %	Padviram og raltegravir kan gis samtidig uten dosejustering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
	C _{12t} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1 induksjon)	
Raltegravir/tenofoviridisoprosil (400 mg BID/-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12t} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (interaksjonsmekanismen er ikke kjent) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12t} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegravir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
NRTI og NNRTI		
NRTI/Efavirenz	Spesifikke interaksjonsstudier er ikke utført med efavirenz og andre NRTI enn lamivudin, zidovudin og tenofoviridisoprosil. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke funnet og forventes ikke siden NRTI metaboliseres på annen måte enn efavirenz og sannsynligvis ikke vil konkurrere om de samme metabolske systemene og eliminasjonsmåtene.	På grunn av likheten mellom lamivudin og emtricitabin, et av innholdsstoffene i Padviram, bør ikke Padviram gis samtidig med lamivudin (se pkt. 4.4).
NNRTI/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Siden det ikke er vist fordeler med hensyn påeffekt og sikkerhet ved bruk av to NNRTI, anbefales ikke bruk av Padviram sammen med en annen NNRTI.
Didanosin/tenofoviridisoprosil	Samtidig administrering av tenofoviridisoprosil og didanosin førte til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrering av Padviram og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Didanosin/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt	Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke didanosin-relaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktacidose, noen ganger fatale. Samtidig administrering av tenofoviridisoprosil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært forbundet med en signifikant reduksjon av antall CD4-celler, som muligens skyldes en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. I forbindelse med en redusert dose på 250 mg didanosin sammen med behandling med tenofovir-
Didanosin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
		disoprosil har det vært rapportert høye rater for virologisk svikt ved flere testede kombinasjoner til behandling av HIV-1-infeksjon.
Antivirale midler mot hepatitt C		
Elbasvir/grazoprevir + efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4- eller P-gp-induksjon – effekt på elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (CYP3A4- eller P-gp-induksjon – effekt på grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Samtidig administrering av Padviram med elbasvir/grazoprevir er kontraindisert fordi det kan føre til tap av virologisk respons på elbasvir/grazoprevir. Dette tapet skyldes signifikante reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av elbasvir/grazoprevir som følge av CYP3A4- eller P-gp-induksjon. Se preparatomtalen for elbasvir/grazoprevir for mer informasjon.
Glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	<i>Forventet:</i> Glekaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir med efavirenz, en komponent i Padviram, kan gi signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir med Padviram anbefales ikke. Se produktinformasjonen for glekaprevir/pibrentasvir for mer informasjon.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg QD) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 mg QD)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 til ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan muligens potensere bivirkninger relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
	Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 til ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 til ↑ 197)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg QD) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg QD)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 til ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 til ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 til ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 til ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 til ↑ 143)	Samtidig administrering av Padviram og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av velpatasvir og voksilaprevir. Samtidig administrering av Padviram og sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg QD) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg QD)	Interaksjon kun undersøkt med sofosbuvir/velpatasvir. Forventet: Voksilaprevir: ↓	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg QD) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 mg QD)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 til ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔	Padviram og sofosbuvir kan administreres samtidig uten dosejustering.
Antibiotika		
Klaritromycin/efavirenz (500 mg BID/400 mg QD)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 til ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroksymetabolitt: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 til ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 til ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4-induksjon) Kløe ble sett hos 46 % av ikke-infiserte frivillige som fikk efavirenz og klaritromycin.	Den kliniske signifikansen av disse endringene i plasmanivåene for klaritromycin er ikke kjent. Alternativer til klaritromycin (f. eks. azitromycin) kan vurderes. Andre makrolidantibiotika, som for eksempel erytromycin, er ikke undersøkt i kombinasjon med Padviram.
Klaritromycin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Klaritromycin/tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin/efavirenz (300 mg QD/600 mg QD)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 til ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 til ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 til ↑ 1)	Daglig dose rifabutin bør økes med 50 % når den gis sammen med Padviram. Dobling av rifabutindosen bør overveies i regimer hvor rifabutin gis 2 eller 3 ganger i uken i kombinasjon med Padviram. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
	(CYP3A4-induksjon)	Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2).
Rifabutin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rifabutin/tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rifampicin/efavirenz (600 mg QD/600 mg QD)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4-og CYP2B6-induksjon)	Når Padviram tas sammen med rifampicin hos pasienter som veier 50 kg eller mer, kan en tilleggsdose av efavirenz på 200 mg/dag (800 mg totalt) gi samme eksponering som en daglig efavirendose på 600 mg tatt uten rifampicin. Den kliniske effekten av denne dosejusteringen er ikke tilstrekkelig evaluert. Individuell tolerabilitet og virologisk respons bør tas i betraktning når dosen justeres (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering av rifampicin anbefales når det gis sammen med Padviram.
Rifampicin/tenofovirdisoprosil (600 mg QD/245 mg QD)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Antimykotika		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg BID/600 mg QD)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 til ↓ 58) (reduksjon av itraconazol-konsentrasjonene: CYP3A4-induksjon) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 til ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Siden det ikke kan gis noen doseringsanbefaling for itraconazol når det brukes sammen med Padviram, bør en alternativ antimykotisk behandling overveies.
Itrakonazol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Itrakonazol/tenofovirdisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Posakonazol/efavirenz (-/400 mg QD)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G induksjon)	Samtidig bruk av posaconazol og Padviram bør unngås med mindre fordelene for pasienten oppveier risikoen.
Posakonazol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Posakonazol/tenofovirdisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg BID/400 mg QD)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 %	Siden Padviram er et kombinasjonspreparat med fast dose kan dosen av efavirenz ikke endres. Vorikonazol og Padviram må derfor ikke gis samtidig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoprosil 245 mg)
	C _{max} : ↑ 38 % (kompetitiv hemming av oksidativ metabolisme) Samtidig administrstrering av standarddoser efavirenz og vorikonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).	
Vorikonazol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Vorikonazol/tenofovirdisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Antimalariamidler		
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser à 4 tabletter hver over 3 dager/600 mg QD)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induksjon)	Ettersom reduserte konsentrasjoner av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultere i en reduksjon i effekten av antimalariamiddelet, er det anbefalt å utvise forsiktighet når Padviram og artemeter/lumefantrintabletter gis samtidig.
Artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Artemeter/lumefantrin/tenofovirdisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Atovakon og proguanilhydroklorid/efavirenz (250/100 mg enkelt dose /600 mg QD)	Atovakon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 till ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 till ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 till ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig administrering av atovakon/proguanil og Padviram bør unngås.
Atovakon og proguanilhydroklorid/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt	
Atovakon og proguanilhydroklorid/tenofovirdisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt	
ANTIKONVULSIVE MIDLER		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg QD/600 mg QD)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 til ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 til ↓ 53) (reduksjon i karbamazepinkonsentrasjonene: CYP3A4-induksjon; reduksjon i	Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling for bruk av Padviram sammen med karbamazepin. Et alternativt antikonvulsivt middel bør overveies. Plasmanivåene avkarbamazepin bør monitoreres periodisk.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
	efavirenzkonsentrasjonene: CYP3A4-og CYP2B6-induksjon) Samtidig administrering av høyere doser av enten efavirenz eller karbamazepin er ikke undersøkt.	
Karbamazepin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Karbamazepin/tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrat for CYP-isozymer	Interaksjon med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoprosil er ikke undersøkt. Det er mulighet for reduksjon eller økning av plasmakonsentrasjonene av fenytoin, fenobarbital og andre antikonvulsive midler som er substrat av CYP-isozymer, når de gis sammen med efavirenz.	Når Padviram gis samtidig med antikonvulsive midler som er substrat for CYP-isozymer, bør det foretas periodisk monitorering av nivåene av de antikonvulsive midlene.
Valproinsyre/efavirenz (250 mg BID/600 mg QD)	Ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz. Begrensede data antyder ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til valproinsyre.	Padviram och valproinsyra kan administreras tillsammans utan dosjustering. Pasienter ska övervakas med avseende på kontroll av epileptiska anfall.
Valproinsyre/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Valproinsyre/tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Vigabatrinn/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Klinisk signifikante interaksjoner er ikke forventet siden vigabatrinn og gabapentin kun elimineres uendret i urinen og det ikke er sannsynlig at de konkurrerer om de samme metabolske enzymene og eliminasjonsbanene som efavirenz.	Padviram og vigabatrinn eller gabapentin kan gis samtidig uten dosejustering.
Vigabatrinn/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Vigabatrinn/tenofoviridisoprosil Gabapentin/tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
ANTIKOAGULERENDE MIDLER		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonene og effekten av warfarin eller acenokumarol kan potensielt økes eller senkes av efavirenz.	Dosejustering av warfarin eller acenokumarol kan være påkrevet når det gis sammen med Padviram.
ANTIDEPRESSIVE MIDLER		
Selektive serotoninreopptaks-hemmere (SSRIs)		
Sertralin/efavirenz (50 mg QD/600 mg QD)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 til ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induksjon)	Når sertralin gis sammen med Padviram, bør økninger av sertralindosen styres av klinisk respons.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sertralin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Padviram og paroxetin kan gis samtidig uten dosejustering.
Sertralin/tenofovirdisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg QD/600 mg QD)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Paroxetin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Paroxetin/tenofovirdisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	Padviram og fluoxetin kan gis samtidig uten dosejustering.
Fluoxetin/efavirenz	Interaksjonen har ikke studerats. Eftersom fluoxetin har en liknende metabolisk profil som paroxetin, dvs en kraftig CYP2D6-hemmende effekt, bør en liknende avsaknad av interaksjon foreligge for fluoxetin.	
Fluoxetin/emtricitabin	Interaksjonen har ikke studerats.	
Fluoxetin/tenofovirdisoproksil	Interaksjonen har ikke studerats.	
Norfenefrin og dopaminereopptaks-hemmere		
Bupropion/efavirenz [150 mg enkelt dose (forsinket frisetting)/600 mg QD]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6-induksjon)	Økning i bupropiondosen bør styres av klinisk respons, men den høyest anbefalte dosen av bupropion bør ikke overstiges. Ingen dosejustering er nødvendig for efavirenz.
Bupropion/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt	
Bupropion/tenofovirdisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt	
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Kalsiumkanalblokkere		
Diltiazem/efavirenz (240 mg QD/600 mg QD)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 til ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 til ↓ 75) N-monodesmetyl diltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 til ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 til ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 til ↑ 18)	Når diltiazem gis sammen med Padviram, bør justering av diltiazemdosen styres av den kliniske responsen (se preparatomtalen (SPC) for diltiazem).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
	C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4-induksjon) Økningen i de farmakokinetiske parametrene for efavirenz er ikke ansett å være klinisk signifikant.	
Diltiazem/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Diltiazem/tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Verapamil, felodipin, nifedipin og nikardipin	Interaksjonen med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproksil er ikke undersøkt. Når efavirenz gis sammen med en kalsiumkanalblokker som er et substrat for CYP3A4 enzymet, foreligger det en mulighet for reduksjon av plasmakonsentrasjonene av kalsiumkanalblokkeren.	Når en kalsiumkanalblokker gis samtidig med Padviram, bør justering av dosen av kalsiumkanalblokkeren styres av den kliniske responsen (se preparatomtalen (SPC) for kalsiumkanalblokkeren).
LIPIDSENKENDE LEGEMIDLER		
HMG Co-A reduktasehemmere		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg QD/600 mg QD)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 til ↓ 26) 2-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 til ↓ 23) 4-hydroksyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 til ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 til ↓ 51) Totalt aktiv HMG Co-A reduktasehemmer: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 til ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 til ↓ 26)	Kolesterolnivåene bør monitoreres periodisk. Dosejusteringer av atorvastatin kan være påkrevet når det gis sammen med Padviram (se preparatomtalen (SPC) for atorvastatin).
Atorvastatin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Atorvastatin/tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg QD/600 mg QD)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 til ↑ 12)	Kolesterolnivåene bør monitoreres periodisk. Dosejusteringer av pravastatin kan være påkrevet når det gis sammen med Padviram (se preparatomtalen (SPC) for pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Pravastatin/Tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Simvastatin/efavirenz (40 mg QD/600 mg QD)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatinsyre: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 til ↓ 68)	Kolesterolnivåene bør monitoreres periodisk. Dosejusteringer av simvastatin kan være påkrevet når det gis sammen med Padviram (se preparatomtalen (SPC) for

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
	C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 til ↓ 58) Totalt aktive HMG Co-A reduktasehemmere: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4-induksjon) Samtidig administrering av efavirenz og atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påvirket ikke verdiene av AUC eller C _{max} for efavirenz.	simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Simvastatin/tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rosuvastatin/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt. Rosuvastatin utskilles hovedsakelig uendret via fæces, derfor er ikke en interaksjon med efavirenz forventet.	Padviram og rosuvastatin kan gis samtidig uten dosejustering.
Rosuvastatin/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Rosuvastatin/Tenofoviridisoprosil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
HORMONELLE ANTIKONSEPSJONSMIDLER		
Oral: Etinyløstradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg QD/600 mg QD)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 til ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolitt): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 til ↓ 90) (induksjon av metabolisme) Efavirenz: Ingen klinisk signifikant interaksjon. Den kliniske signifikansen av disse effektene er ikke kjent.	En pålitelig barrieremetode må benyttes som prevensjon i tillegg til hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.6).
Etinyløstradiol/tenofoviridisoprosil (-/245 mg QD)	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimat/etinyløstradiol/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Injeksjon: Depomedroksyprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM enkelt dose DMPA)	I en 3 måneders interaksjonsstudie ble ingen signifikante forskjeller i MPA farmakokinetiske parametre funnet mellom pasienter som	På grunn av den begrensede informasjonen som er tilgjengelig må en pålitelig barrieremetode benyttes som prevensjon i tillegg

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
	mottok antiretroviralbehandling som inneholdt efavirenz og pasienter som ikke mottok antiretroviral behandling. Lignende resultater ble funnet av andre utprøvere, selv om MPA plasmanivåene var mer variable i den andre studien. I begge studiene forble progesteronplasmanivåene lave hos pasienter som mottok efavirenz og DMPA, noe som samsvarer med supresjon av eggløsningen.	til hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.6).
DMPA/tenofovirdisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
DMPA/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Nedsatt eksponering for etonogestrel kan forventes (CYP3A4-induksjon). Det har vært enkelte rapporter etter markedsføring om svikt av antikonsepsjonsmidler med etonogestrel hos efavirenz-eksponerte pasienter.	En pålitelig barrieremetode må benyttes som prevensjon i tillegg til hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.6).
Etonogestrel/tenofovirdisoproxil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
IMMUNSUPPRESSIVA		
Immunsuppressive midler som metaboliseres av CYP3A4 (f. eks. cyklosporin, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interaksjonen er ikke undersøkt ↓ eksponering for immunsuppressive midler kan forventes (CYP3A4-induksjon). Disse immunsuppressive midlene forventes ikke å påvirke eksponering for efavirenz.	Justering av dosen av det immunsuppressive midlet kan være nødvendig. Grundig overvåkning av konsentrasjonene av immunsuppressivt middel i minst to uker (til stabile konsentrasjoner nås) anbefales når behandling med Padviram påbegynnes eller avsluttes.
Tacrolimus/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (0,1 mg/kg QD/200 mg/245 mg QD)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovirdisoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDER		
Metadon/Efavirenz (35-100 mg QD/600 mg QD)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4-induksjon) I en studie hos HIV-infiserte brukere av intravenøse preparater	Samtidig administrering med Padviram skal unngås på grunn av risiko for QTc-forlengelse (se pkt. 4.3).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Nivå som gir effekt på legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproksil 245 mg)
	førte samtidig inntak av efavirenz og metadon til reduserte plasmanivåer av metadon og tegn på opiatabstinens. Metadondosen ble økt med gjennomsnittlig 22 % for å redusere abstinenssymptomene.	
Metadon/tenofoviridisoproksil (40-110 mg QD/245 mg QD)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon.	Til tross for nedsatt buprenorfineksponering, viste ingen pasienter abstinenssymptomer. Dosejustering av buprenorfin er muligens ikke påkrevet når det gis sammen med Padviram.
Buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Buprenorfin/nalokson/tenofoviridisoproksil	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

¹ Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

Studier utført med andre legemidler

Det var ingen klinisk signifikante interaksjoner når efavirenz ble administrert sammen med azitromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudin, antacida med innhold av aluminium/magnesiumhydroksid, famotidin eller flukonazol. Potensialet for interaksjoner mellom efavirenz og andre soppmidler av azoltypen, f. eks. ketokonazol, er ikke undersøkt.

Det var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når efavirenz ble administrert sammen med stavudin, zidovudin eller famciklovir. Det var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofoviridisoproksil ble administrert samtidig med emtricitabin eller ribavirin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner (se nedenfor og pkt. 5.3)

Graviditet bør unngås hos kvinner som får Padviram. Fertile kvinner bør ta en graviditetstest før behandling med Padviram startes opp.

Prevensjon hos menn og kvinner

Barriereprevensjon må alltid benyttes sammen med annen form for prevensjon (f.eks. p-piller eller annen hormonell prevensjon, se pkt. 4.5) ved behandling med Padviram.

På grunn av den lange halveringstiden for efavirenz, anbefales bruk av tilstrekkelig prevensjon i 12 uker etter seponering av Padviram.

Graviditet

Efavirenz: Det har tilsammen vært syv retrospektive rapporter om funn som stemmer overens med nevrالرrørdefekter, inkludert meningomyelocele, alle hos mødre som hadde vært eksponert for behandlingsregimer som inneholdt efavirenz i første trimester (ekskludert eventuelle efavirenzinneholdende kombinasjonstabletter med fast dose). Ytterligere to tilfeller (1 prospektiv og 1 retrospektiv) inkludert hendelser forenlig med nevrالرrørdefekter er rapportert med kombinasjonstabletten med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil. En årsakssammenheng mellom disse tilfellene og bruk av efavirenz ikke er fastslått, og fellesnevneren er ukjent. Ettersom en nevrالرrørdefekt oppstår iløpet av de 4 første ukene av fosterets utvikling (etter dette tidspunktet har nevrالرrørdefekten lukket seg), vil denne potensielle risikoen gjelde kvinner som er eksponert for efavirenz iløpet av første trimester av en graviditet.

Pr. juli 2013 har det antiretrovirale graviditetsregisteret (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) mottatt prospektive rapporter om 904 svangerskap, der mor har vært eksponert for efavirenz-inneholdende behandlingsregimer i første trimester, som resulterte i 766 levende fødsler. Ett barn ble rapportert med en nevrالرrørdefekt. Frekvensen og typen av andre fødselsdefekter lignet de som ble sett hos barn som har vært eksponert for behandlingsregimer som ikke inneholder efavirenz, og hos de i den HIV-negative kontrollen. Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle populasjonen er i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler.

Misdannelser har vært observert hos fostre fra aper behandlet med efavirenz (se pkt. 5.3).

Emtricitabin og tenofovirdisoproksil: En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Studier på dyr med emtricitabin og tenofovirdisoproksil indikerer ikke reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Padviram skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil nødvendig.

Amming

Det er påvist at efavirenz, emtricitabin og tenofovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av efavirenz, emtricitabin og tenofovir på nyfødte/spedbarn.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Padviram skal derfor ikke brukes ved amming.

Som en generell regel, anbefales det at HIV-infiserte kvinner ikke ammer spedbarna sine, for å unngå å overføre HIV-smitten til spedbarna.

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil på mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproksil med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid rapportert ved behandling med efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Efavirenz kan også gi svekket konsentrasjonsevne og/eller søvnighet. Pasientene bør bli fortalt at hvis disse symptomene oppstår, skal de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Kombinasjonen av efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil er studert hos 460 pasienter, enten som fastdose kombinasjonstablett (studie AI266073) eller som komponentprodukter (studie GS-01-934).

Bivirkningene samsvarte stort sett med de som ble observert i tidligere studier av enkeltkomponentene. De hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil hos pasienter som fikk behandling i inntil 48 uker i studie AI266073, var psykiatriske lidelser (16 %), nevrologiske sykdommer (13 %) og gastrointestinale sykdommer (7 %).

Det er rapportert om alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, nevropsykiatriske bivirkninger (herunder alvorlig depresjon, død ved selvmord, psykoselignende atferd, krampeanfallet), alvorlige leverbivirkninger, pankreatitt og laktacidose (noen ganger dødelig).

Det har også vært rapportert sjeldne tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt og mindre vanlige tilfeller av proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom) som noen ganger har ført til benabnormaliteter (som i sjeldne tilfeller har ført til fraktur). Monitorering av nyrefunksjonen er anbefalt for pasienter som får Padviram (se pkt. 4.4).

Seponering av behandling med Padviram hos pasienter som har samtidig infeksjon av HIV og HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Administrering av Padviram sammen med mat kan øke eksponeringen for efavirenz og kan føre til økt bivirkningsfrekvens (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabulert liste av bivirkninger

Bivirkningene fra kliniske studier og etter markedsføring med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil og enkeltkomponentene i antiretroviral kombinasjonsbehandling er beskrevet etter systemorganklasse, frekvens og de av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil komponenter som bivirkningene kan knyttes til, i Tabell 2 nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Bivirkninger knyttet til bruk av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil: Behandlingsrelaterte bivirkninger som har antatt eller mulig sammenheng med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil, rapportert i studie AI266073 (over 48 uker; n=203), som ikke har vært knyttet til en av enkeltkomponenter, omfatter:

Vanlige:

- anoreksi

Mindre vanlige:

- munntørhet
- usammenhengende tale
- økt appetitt
- nedsatt seksualdrift
- myalgi

Tabell 2: Bivirkninger knyttet til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil, angitt etter de komponenter som bivirkningene kan knyttes til

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoprosil
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>			
Vanlige		nøytropeni	
Mindre vanlige		anemi ¹	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>			
Vanlige		allergisk reaksjon	

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
Mindre vanlige	hypersensitivitet		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>			
Svært vanlige			hypofosfatemi ²
Vanlige	hypertriglyseridemi ³	hyperglykemi, hypertriglyseridemi	
Mindre vanlige	hyperkolesterolemi ³		hypokalemi ²
Sjeldne			laktacidose
<i>Psykiatriske lidelser:</i>			
Vanlige	depresjon (alvorlig i 1,6 %) ³ , angst ³ , unormale drømmer ³ , søvnløshet ³	unormale drømmer, søvnløshet	
Mindre vanlige	selvmordsforsøk ³ , selvmordstanker ³ , psykoser ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallusinasjoner ³ , eufori ³ , affektlabilitet ³ , forvirringstilstander ³ , aggresjon ³ , katatoni ³		
Sjeldne	gjennomført selvmord ^{3,4} , vrangforestillinger ^{3,4} , nevroses ^{3,4}		
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>			
Svært vanlige		hodepine	svimmelhet
Vanlige	cerebellære koordinasjons- og balanseforstyrrelser ³ , søvnighet (2,0 %) ³ , hodepine (5,7 %) ³ , konsentrasjonsforstyrrelser (3,6 %) ³ , svimmelhet (8,5 %) ³	svimmelhet	hodepine
Mindre vanlige	kramper ³ , amnesi ³ , unormale tanker ³ , ataksi ³ , unormale koordinering ³ , agitasjon ³ , skjelving		
<i>Øyesykdommer:</i>			
Mindre vanlige	tåkesyn		
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>			
Mindre vanlige	tinnitus, vertigo		
<i>Karsykdommer:</i>			
Mindre vanlige	rødming		
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>			
Svært vanlige		diaré, kvalme	diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	diaré, kvalme, oppkast, abdominalsmerter	økning i amylase inkludert pankreasamylase, økt serumlipase, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi	abdominalsmerter, oppblåst mage, flatulens
Mindre vanlige	pankreatitt		pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>			
Vanlige	økt aspartat	økt serum ASAT	økte transaminaser

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
	aminotransferase (ASAT), økt alanin aminotransferase (ALAT), økt gamma-glutamyltransferase (GT)	og/eller økt serum ALAT), hyperbilirubinemi	
Mindre vanlige	akutt hepatitt		
Sjeldne	leversvikt ^{3,4}		leversteatose, hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>			
Svært vanlige	utslett (moderat-alvorlig, 11,6 %, alle grader, 18 %) ³		utslett
Vanlige	pruritus	vesikulobulløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett, utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) ¹	
Mindre vanlige	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, alvorlige utslett (< 1 %)	angioødem ⁴	
Sjeldne	fotoallergisk dermatitt		angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>			
Svært vanlige		økt kreatinkinase	
Mindre vanlige			rabdomyolyse ² , muskelsvakhet ²
Sjeldne			osteomalacia (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller har ført til fraktur) ^{2,4} , myopati ²
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>			
Mindre vanlige			økt kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati inkludert Fanconi-syndrom
Sjeldne			nyresvikt (akutt og kronisk), akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ⁴ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>			
Mindre vanlige	gynekomasti		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>			
Svært vanlige			asteni
Vanlige	fatigue	smarter, asteni	

¹ Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) svært vanlig når emtricitabin ble administrert til pediatriiske pasienter.

² Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt knyttet til tenofovirdisoproksil ved fravær av denne tilstanden.

³ Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for ytterligere detaljer.

⁴ Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring for efavirenz, emtricitabin eller

tenofovirdisoproksil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter som ble behandlet med efavirenz i kliniske studier (n=3969) eller eksponert for emtricitabin i randomiserte kontrollerte kliniske studier (n=1563) eller tenofovirdisoproksil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n=7319).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett: I kliniske studier med efavirenz var utslettene vanligvis milde til moderate maculopapulære huderupsjoner som oppstod innen de to første ukene etter behandlingsstart med efavirenz. Hos de fleste pasientene forsvant utslettet innen 1 måned ved fortsatt behandling med efavirenz. Padviram kan startes igjen hos pasienter som har avbrutt behandlingen p.g.a. utslett. Bruk av passende antihistaminer og/eller kortikosteroider er anbefalt når Padviram startes igjen.

Psykiatriske symptomer: Pasienter med psykiatriske sykdommer i anamnesen synes å ha større risiko for de psykiatriske bivirkningene som er angitt i kolonnen for efavirenz i Tabell 2.

Symptomer fra nervesystemet: Symptomer fra nervesystemet er vanlige for efavirenz, en av Padvirams komponenter. I klinisk kontrollerte studier av efavirenz fikk 19 % (2 % alvorlig) av pasientene symptomer fra nervesystemet av moderat til alvorlig intensitet, og 2 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av slike symptomer. De begynner vanligvis første eller andre dag av efavirenzbehandlingen og gir seg generelt etter de første 2 – 4 ukene. De kan opptre oftere når Padviram tas sammen med mat, trolig på grunn av økning i efavirenznivåene i plasma (se pkt. 5.2). Dosering ved sengetid synes å forbedre toleransen av disse symptomene (se pkt. 4.2).

Leversvikt med efavirenz: Leversvikt, også hos pasienter som ikke tidligere har hatt leversykdom eller andre identifiserbare risikofaktorer, har vært rapportert etter markedsføring, disse var noen ganger karakterisert ved et fulminant forløp og i noen tilfeller fremskredet til transplantasjon eller død.

Nedsatt nyrefunksjon: Ettersom Padviram kan forårsake nyreskader, anbefales monitorering av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4 og 4.8 Oppsummering av sikkerhetsprofilen). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofovirdisoproksil. Men hos noen pasienter gjenopprettet ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofovirdisoproksil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden HIV-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenopprettelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre: Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsykdom ved initiering av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatisk eller gjenværende opportunistisk infeksjon oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Laktacidose: Det er rapportert tilfeller av laktacidose i forbindelse med tenofovirdisoproksil brukt alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer som alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT, klasse C) (se pkt. 4.3), eller pasienter som samtidig får legemidler som er kjent for å indusere laktacidose, har høyere risiko for alvorlig laktacidose under behandling med tenofovirdisoproksil, inkludert fatalt utfall.

Pediatrisk populasjon

Det finnes utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet for barn under 18 år. Padviram anbefales ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Andre spesielle populasjoner

Eldre: Kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt lever- eller nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Padviram (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye monitorering av nyrefunksjonen hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon som behandles med Padviram (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Pasienter som samtidig er infisert med HIV og HBV eller HCV: Bare et begrenset antall pasienter var samtidig infisert med HBV (n=13) eller HCV (n=26) i studie GS-01-934. Bivirkningsprofilen for efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil hos pasienter som samtidig er infisert med HIV/HBV eller HIV/HCV, lignet den som er observert hos pasienter infisert med HIV. Som en kan forvente hos denne pasientpopulasjonen, oppsto imidlertid økning i ASAT og ALAT hyppigere enn hos den øvrige HIV-infiserte populasjonen.

Forverring av hepatitt etter seponering av behandlingen: Hos HIV-infiserte pasienter som samtidig er infisert med HBV, kan det oppstå tegn på hepatitt klinisk og i laboratoriet etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Noen pasienter som ved et uhell har tatt 600 mg efavirenz to ganger daglig har rapportert økning i symptomer fra nervesystemet. En pasient opplevde ufrivillige muskelkontraksjoner.

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8) og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Administrering av aktivt kull kan brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert efavirenz. Det er ingen spesifikk motgift for overdose med efavirenz. Siden efavirenz er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i store nok mengder.

Opptil 30 % av emtricitabindosen og omtrent 10 % av tenofovirdosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR06

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Efavirenz er en HIV-1 ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI). Efavirenz er en ikkekompetitiv hemmer av HIV-1 reverstranskriptase (RT) og hemmer ikke signifikant humant immunsvikt virus-2 (HIV-2) RT eller cellulær deoksyribonukleinsyre (DNA) polymeraser (α , β , γ eller δ). Emtricitabin er en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovirdisoproksil konverteres *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog av adenosinmonofosfat.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres av cellulære enzymer og danner henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har vist at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fullt ut når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat hemmer kompetitivt HIV-1 reverstranskriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase, og det var ikke tegn til mitokondriektoksisitet *in vitro* eller *in vivo*.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet ble evaluert i en åpen, krysset QT-studie med positiv og placebokontroll og fast enkeltsekvens over 3 perioder og 3 behandlinger hos 58 friske forsøkspersoner med forhøyet CYP2B6-polymorfisme. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ for efavirenz hos forsøkspersoner med CYP2B6 *6/*6-genotype etter administrering av en daglig dose på 600 mg over 14 dager, var 2,25 ganger høyere enn gjennomsnittlig $C_{\max}$ observert hos forsøkspersoner med CYP2B6 *1/*1-genotype. Det ble observert et positivt forhold mellom efavirenzkonsentrasjon og QTc-forlengelse. Basert på forholdet mellom konsentrasjon og QTc, er gjennomsnittlig QTc-forlengelse og øvre grense for 90 % konfidensintervall 8,7 ms og 11,3 ms hos forsøkspersoner med CYP2B6 *6/*6-genotype etter administrering av en daglig dose på 600 mg over 14 dager (se pkt. 4.5).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz har vist antiviral aktivitet mot de fleste subtype-isolatene utenom B (subtypene A, AE, AG, C, D, F, G, J og N) men hadde redusert antiviral aktivitet overfor gruppe O virus. Emtricitabin viste antiviral aktivitet mot HIV-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G. Tenofovir viste antiviral aktivitet mot HIV-1-subtypene A, B, C, D, E, F, G og O. Både emtricitabin og tenofovir viste stammespesifikk aktivitet mot HIV-2 og antiviral aktivitet mot HBV.

I kombinasjonsstudier hvor *in vitro*-aktiviteten av efavirenz og emtricitabin sammen, efavirenz og tenofovir sammen og emtricitabin og tenofovir sammen ble evaluert, ble det sett additive til synergistiske antivirale effekter.

Resistens

Resistens overfor efavirenz kan være selektert *in vitro* og resulterte i enkel eller multippel aminosyresubstitusjon i HIV-1 RT, inkludert L 100I, V108I, V179D og Y181C. K103N var den hyppigste RT-substitusjonen som ble observert i virale isolater fra pasienter som fikk et signifikant tilbakefall i virusmengde i kliniske studier med efavirenz. Substitusjoner i RT posisjonene 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 ble også sett, men ikke så hyppig, og ofte bare i kombinasjon med K103N. Kryssresistensprofilene for efavirenz, nevirapin og delavirdin *in vitro* viste at K103N-substitusjonen overfører tap av følsomhet til alle tre NNRTIene.

Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og NRTI er lav på grunn av virkningsmekanismen og forskjellig bindingssted til målorganet. Potensialet for kryssresistens mellom efavirenz og PI er lav fordi de angriper forskjellige enzymsystemer.

Det er sett resistens overfor emtricitabin eller tenofovir *in vitro* og hos noen HIV-1-infiserte pasienter på grunn av utvikling av M184V- eller M184V/I-substitusjon i RT med emtricitabin, eller en K65R substitusjon i RT med tenofovir. Emtricitabinresistente virus med M184V/I-mutasjon var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutasjonen kan også selekteres av abakavir eller didanosin og forårsaker redusert følsomhet for disse midlene pluss lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproksil bør unngås hos pasienter med HIV-1-stammer med K65R-

mutasjoner. Både K65R- og M184V/I-mutasjonen er følsom for efavirenz. I tillegg har en K70E-substitusjon i HIV-1 RT blitt selektert av tenofovir og fører til lavt nivå med redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir.

Pasienter med HIV-1 som uttrykker tre eller flere tymidin-analog-assosierte mutasjoner (TAM), som omfattet enten M41L- eller L210W-substitusjon i RT, viste redusert følsomhet for tenofovirdisoprosil.

Resistens in vivo (antiretroviral-naive pasienter): I en 144 ukers åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive pasienter, hvor efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoprosil ble brukt som individuelle formuleringer hos antiretroviral-naive pasienter (eller som efavirenz og den faste kombinasjonen av emtricitabin og tenofovirdisoprosil fra uke 96 til 144), ble genotyping utført på plasma HIV-1-isolater fra alle pasienter med bekreftet HIV RNA > 400 kopier/ml ved uke 144 eller tidlig avslutning (se avsnittet *Klinisk erfaring*). Fra uke 144:

- M184V/I-mutasjonen oppsto i 2/19 (10,5 %) isolater analysert fra pasienter i efavirenz+emtricitabin+tenofovirdisoprosilgruppen, og i 10/29 (34,5 %) isolater analysert fra efavirenz+lamivudin/zidovudingruppen (p-verdi < 0,05, Fisher's Exact test for sammenligning av emtricitabin+tenofovirdisoprosilgruppen med lamivudin/zidovudingruppen hos alle pasienter).
- Ingen virus som ble analysert, inneholdt K65R- eller K70E-mutasjonen.
- Genotypisk resistens overfor efavirenz, hovedsakelig K103N-mutasjon, oppsto i virus fra 13/19 pasienter (68 %) i efavirenz+emtricitabin+tenofovirdisoprosilgruppen og i virus fra 21/29 pasienter (72 %) i efavirenz+lamivudin/zidovudingruppen. En oppsummering av resistensmutasjonsutvikling er vist i Tabell 3.

Tabell 3: Resistensutvikling i studie GS-01-934 etter 144 uker

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovirdisoprosil (N=244)		Efavirenz+ lamivudin/zidovudin (N=243)	
Resistensanalyse i uke 144	19		31	
Genotyper ved behandling	19	(100 %)	29	(100 %)
Resistens overfor efavirenz ¹	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM ²	0		2	(7 %)

* p-verdi < 0,05, Fisher's Exact test hvor efavirenz+emtricitabin+tenofovirdisoprosilgruppen ble sammenlignet med efavirenz+lamivudin/zidovudingruppen (alle pasienter).

¹ Andre efavirenz-resistente mutasjoner omfattet A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), og M230L (n=1).

² Tymidin-analog-assosierte mutasjoner omfattet D67N (n=1) og K70R (n=1).

I den åpne, forlengede fasen av studien GS-01-934 hvor pasientene ble gitt kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoprosil på tom mage, ble det sett 3 flere tilfeller av resistens. Alle tre pasientene hadde fått en fast dosekombinasjon av lamivudin og zidovudin (Combivir) og efavirenz i 144 uker, og byttet deretter til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og

tenofoviridisoprosil. To pasienter med bekreftet virologisk tilbakefall utviklet substitusjoner assosiert med resistens mot efavirenz (NNRTI), inkludert K103N, V106V/I/M og Y188Y/C reverstranskriptase-substitusjoner i uke 240 (96 uker med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil) og uke 204 (60 uker med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil). En tredje pasient hadde allerede substitusjon assosiert med resistens mot efavirenz (NNRTI) og M184V reverstranskriptase-substitusjon assosiert med resistens mot emtricitabin ved starten av den forlengede fasen med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil. Pasienten opplevde en suboptimal virologisk respons og utviklet K65K/R-, S68N og K70K/E-substitusjoner assosiert med resistens mot NRTI i uke 180 (36 uker med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil).

Det henvises til preparatomtalen (SPC) for enkeltkomponentene for ytterligere opplysninger om resistens *in vivo* for disse legemidlene.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en 144 ukers åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934) fikk antiretroviralt behandlingsnaive pasienter med HIV-infeksjon enten en daglig dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil eller en fast kombinasjon av lamivudin og zidovudin gitt to ganger daglig og efavirenz gitt én gang daglig (se preparatomtalen for kombinasjonspreparat med fast dose emtricitabin og tenofoviridisoprosil). Pasienter som fullførte 144 ukers behandling i en av behandlingsgrenene i studie GS-01-934 fikk velge om de ville fortsette med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil gitt på tom mage i en åpen, forlenget fase av studien. Data er tilgjengelig for 286 pasienter som byttet til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil: 160 hadde tidligere fått efavirenz, emtricitabin, og tenofoviridisoprosil, og 126 hadde tidligere fått Combivir og efavirenz. En høy grad av virologisk suppresjon ble opprettholdt hos pasienter fra begge de initiale behandlingsgruppene, disse fikk Padviram i den åpne, forlengede fasen av studien. Etter 96 uker med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil behandling forble plasma-HIV-1 RNA konsentrasjonen < 50 kopier/ml hos 82 % av pasientene og < 400 kopier/ml hos 85 % av pasientene (intention to treat-analyse (ITT), manglende data = behandlingssvikt).

Studie A1266073 var en åpen, randomisert klinisk studie over 48 uker hos pasienter med HIV-infeksjon hvor effekten av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil ble sammenlignet med antiretroviral behandling med minst to nukleosid- eller nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI) sammen med en proteasehemmer eller ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer; dog ikke et regime inneholdende samtlige komponenter (efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil). Kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil ble gitt på tom mage (se pkt. 4.2). Pasientene hadde aldri erfart virologisk svikt på tidligere antiretroviral behandling, de hadde ingen kjente HIV-1-mutasjoner som tydet på resistens overfor noen av de tre komponentene i kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil, og de hadde vært virologisk supprimerte i minst tre måneder ved baseline. Pasientene enten byttet til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil (n=203) eller fortsatte med den opprinnelige antiretrovirale behandlingen (n=97). Data etter 48 uker viste at høye nivåer av virologisk suppresjon, som var sammenlignbare med det opprinnelige behandlingsregimet, ble opprettholdt hos pasienter som ble randomisert til å bytte til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil (se Tabell 4).

Tabell 4: 48 ukers effektdata fra studie A1266073 hvor Padviram ble gitt til virologisk supprimerte pasienter på antiretroviral kombinasjonsbehandling

Endepunkt	Behandlingsgruppe	
-----------	-------------------	--

	Det kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil (N=203) n/N (%)	Fortsatte på opprinnelig behandlingsregime (N=97) n/N (%)	Forskjell mellom kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil og opprinnelig behandlingsregime (95 % KI)
Pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % til 25,6 %)
M=Ekskludert	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % til 6,7 %)
M=Behandlings-svikt	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % til 9,3 %)
Modifisert LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % til 2,7 %)
Pasienter med hiv-1 RNA < 200 kopier/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % til 2,2 %)
M=Ekskludert	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % til 4,2 %)
M=Behandlings-svikt	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % til 7,9 %)

PVR (KM): "Pure virologic response" vurdert ved Kaplan Meier (KM) metoden

M: Mangler

Modifisert LOCF: Post hoc-analyse hvor pasienter med virologisk svikt eller seponert behandling grunnet bivirkninger ble betraktet som tilfeller av behandlingssvikt; ved andre bortfall ble LOCF-metoden (oppføring av siste observasjon) benyttet.

Ved separat analyse av de to gruppene var responsfrekvensen i gruppen med tidligere proteasehemmerbehandling tallmessig lavere for pasienter som byttet til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil [92,4 % mot 94,0 % for PVR (sensitivitetsanalyse) for henholdsvis kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil og SBR-pasienter (*stayed on their baseline regimen*); en forskjell (95 % KI) på -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. I den tidligere NNRTI-gruppen var responsfrekvensene 98,9 % mot 97,4 % for henholdsvis kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil og SBR-pasienter; en forskjell (95 % KI) på 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

En tilsvarende trend ble sett i en analyse av undergrupper med pasienter som tidligere har fått behandling med baseline HIV-1 RNA < 75 kopier/ml fra en retrospektiv gruppestudie (data samlet i 20 måneder, se Tabell 5).

Tabell 5: Vedlikehold av "pure virologic response" (Kaplan Meier % (standardfeil) [95 % KI]) ved uke 48 for pasienter som tidligere har fått behandling med baseline HIV-1 RNA < 75 kopier/ml som fikk behandlingen byttet til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil i henhold til type tidligere antiretroviralt regime (Kaiser Permanente pasientdatabase)

Tidligere kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil komponenter (N=299)	Tidligere NNRTI-basert regime (N=104)	Tidligere proteasehemmerbasert regime (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 %]

Det finnes foreløpig ikke data fra kliniske studier med Padviram hos behandlingsnaive pasienter eller hos tungt forbehandlede pasienter. Det er ingen klinisk erfaring med Padviram hos pasienter hvor et førstelinje antiretroviralt behandlingsregime ikke har vært vellykket, eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

Pasienter som både har HIV- og HBV-infeksjon

Begrenset klinisk erfaring hos pasienter som både har HIV- og HBV-infeksjon antyder at behandling med emtricitabin eller tenofoviridisoprosil i antiretroviral kombinasjonsbehandling for å kontrollere HIV-infeksjon også fører til en reduksjon i HBV DNA (henholdsvis 3 log₁₀ reduksjon og 4 til 5 log₁₀ reduksjon) (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De separate farmasøytiske formuleringene av efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil ble brukt for å bestemme farmakokinetikken til efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil administrert hver for seg til pasienter med HIV-infeksjon. Bioekvivalensen av en filmdrasjert tablett av kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofoviridisoprosil i forhold til en filmdrasjert tablett efavirenz 600 mg pluss en hard kapsel emtricitabin 200 mg pluss en filmdrasjert tablett tenofoviridisoprosil 245 mg (ekvivalent til 300 mg tenofoviridisoprosil) gitt samtidig, ble fastlagt ved administrering av en enkelt dose til fastende, friske personer i studie GS-US-177-0105 (se Tabell 6).

Tabell 6: Oppsummering av farmakokinetiske data fra studie GS-US-177-0105

Parametre	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofoviridisoprosil (n=45)		
	Test	Referanse	GMR (%) (90 % KI)	Test	Referanse	GMR (%) (90 % KI)	Test	Referanse	GMR (%) (90 % KI)
C _{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC _{0-last} (ng·t/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)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC _{inf} (ng·t/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)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T _{1/2} (t)	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: enkel fastdose kombinasjonstablett tatt fastende.

Referanse: enkel dose av én 600 mg efavirenz tablett, én 200 mg emtricitabin kapsel og én 300 mg tenofoviridisoprosil tablett tatt fastende.

Verdiene for Test og Referanse er gjennomsnittsverdier (% variasjonskoeffisient)

GMR: geometrisk least-squares gjennomsnittsratio, KI=konfidensintervall

Absorpsjon

Hos HIV-infiserte pasienter ble maksimal plasmakonsentrasjon oppnådd innen 5 timer, og steady state-konsentrasjoner ble nådd i løpet av 6 til 7 dager. Hos 35 pasienter som fikk efavirenz 600 mg én gang daglig, var steady-state maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [gjennomsnitt ± standardavvik (S.D.) (variasjonskoeffisient (% CV))], steady-state C_{min} var 5,6 ± 3,2 µM (57 %), og AUC var 184 ± 73 µM·t (40 %).

Emtricitabin absorberes raskt med maksimal plasmakonsentrasjon 1 til 2 timer etter dosering. Etter flere doser oralt administrert emtricitabin til 20 pasienter med HIV-infeksjon var steady state C_{max} 1,8 ± 0,7 µg/ml

(gjennomsnitt $\pm$ S.D.) (39 %CV), steady-state $C_{\min}$ var $0,09 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ (80 %) og AUC var $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ (31 %) i løpet av et 24 timers doseringsintervall.

Etter peroral administrering av en enkelt dose 300 mg tenofovirdisoprosil til fastende pasienter med HIV-infeksjon, ble maksimal tenofovirkonsentrasjon oppnådd innen en time, og verdiene av $C_{\max}$ og AUC (gjennomsnitt $\pm$ S.D.) (%CV) var henholdsvis 296 ± 90 ng/ml (30 %) og 2287 ± 685 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (30 %). Oral biotilgjengelighet avtenofovir fra tenofovirisoprosil hos fastende pasienter var ca. 25 %.

Effekt av matinntak

Kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoprosil er ikke vurdert sammen med mat.

Administrering av efavirenz kapsler sammen med et fettrikt måltid økte gjennomsnittlig AUC og $C_{\max}$ av efavirenz med henholdsvis 28 % og 79 % sammenlignet med fastende administrering.

Ved dosering av tenofovirdisoprosil og emtricitabin i kombinasjon med enten et fettrikt måltid eller et lett måltid økte gjennomsnittlig AUC av tenofovir med henholdsvis 43,6 % og 40,5 %, og $C_{\max}$ med 16 % og 13,5 % sammenlignet med fastende administrering. Eksponering for emtricitabin ble ikke påvirket.

Padviram anbefales gitt på tom mage siden mat kan øke eksponeringen for efavirenz og føre til økt bivirkningshyppighet (se pkt. 4.4 og 4.8). Det er forventet at eksponeringen for tenofovir (AUC) vil bli ca. 30 % lavere når Padviram tas på tom mage sammenlignet med når enkeltkomponenten tenofovirdisoprosil tas sammen med mat (se pkt. 5.1).

Distribusjon

Efavirenz er sterkt bundet (> 99 %) til plasmaproteiner hos mennesker, hovedsakelig albumin.

In vitro binding av emtricitabin til plasmaproteiner hos mennesker er < 4 % og uavhengig av konsentrasjonen i området 0,02 til 200 $\mu\text{g/ml}$. Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet for emtricitabin ca. 1,4 l/kg. Etter peroral administrering blir emtricitabin vidt distribuert i kroppen. Gjennomsnittlig konsentrasjonsratio for plasma - blod var ca. 1,0, og gjennomsnittlig konsentrasjonsratio for sæd - plasma var ca. 4,0.

In vitro binding av tenofovir til plasma- eller serumproteiner hos mennesker er henholdsvis < 0,7 % og 7,2 % i konsentrasjonsområdet 0,91 til 25 $\mu\text{g/m}$ for tenofovir. Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet for tenofovir ca. 800 ml/kg. Etter peroral administrering blir tenofovir vidt distribuert i kroppen.

Biotransformasjon

Studier i mennesker og *in vitro* studier med humane levermikrosomer har vist at efavirenz hovedsakelig metaboliseres av CYP-systemet til hydroksylerte metabolitter med påfølgende glukuronisering av disse hydroksylerte metabolittene. Disse metabolittene er stort sett inaktive overfor HIV-1. *In vitro*-studiene antyder at CYP3A4 og CYP2B6 er de viktigste isozymene som er ansvarlige for metabolismen av efavirenz, og at det hemmer CYP-isozymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I *in vitro*studier ble ikke CYP2E1 hemmet av efavirenz, og CYP2D6 og CYP1A2 ble hemmet bare ved konsentrasjoner godt over konsentrasjoner oppnådd i klinikken.

Eksponering for efavirenz i plasma kan økes hos pasienter med den homozygote genetiske varianten G516T av CYP2B6 isozymet. De kliniske konsekvensene av en slik sammenheng er ikke kjent, men muligheten for økt frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger assosiert med efavirenz kan ikke utelukkes.

Efavirenz induserer CYP3A4 og CYP2B6, som fører til induksjon av dets egen metabolisme, noe som kan være klinisk relevant for noen pasienter. Hos friske frivillige ga gjentatte doser på 200 - 400 mg/dag i 10 dager en lavere enn antatt akkumulasjon (22 - 42 % lavere) og kortere terminal halveringstid på 40 - 55 timer (halveringstid etter en enkelt dose 52 - 76 timer). Efavirenz induserer også UGT1A1. Eksponering for raltegravir (et UGT1A1-substrat) reduseres i nærvær av efavirenz (se pkt. 4.5, tabell 1). Selv om *in vitro* data

antyder at efavirenz hemmer CYP2C9 og CYP2C19, viser rapporter også motstridende funn av både økt og redusert eksponering for substrater av disse enzymene når de administreres samtidig med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten av samtidig administrering er ikke klar (se pkt. 5.2).

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen for å danne 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugering med glukuronsyre for å danne 2'-O-glukuronid (omtrent 4 % av dosen). *In vitro* studier har vist at verken tenofovirdisoproksil eller tenofovir er substrater for CYP-enzymene. Verken emtricitabin eller tenofovir hemmer legemiddelmetabolismen *in vitro* mediert av noen av de viktigere human CYP-isoformene som er involvert i biotransformasjonen av legemidlet. Emtricitabin hemmer heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferasen, enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

Eliminasjon

Efavirenz har en relativt lang terminal halveringstid på minst 52 timer etter en enkelt dose (se også data fra bioekvivalensstudien som er beskrevet ovenfor) og 40 – 55 timer etter gjentatt dosering. Ca. 14 til 34 % av en radiomerket dose av efavirenz ble gjenfunnet i urinen, og mindre enn 1 % av dosen ble utskilt i urinen som uforandret efavirenz.

Etter peroral administrering er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer. Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen i urin (omtrent 86 %) og fæces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min.

Etter peroral administrering er eliminasjonshalveringstiden av tenofovir omtrent 12 til 18 timer. Tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene både via filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, med omtrent 70-80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrasjon. Tilsvarende clearance av tenofovir var i gjennomsnitt omtrent 307 ml/min. Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 210 ml/min, som er mer enn den glomerulære filtreringsraten. Dette indikerer at aktiv tubulær utskillelse er en viktig del av utskillelsen av tenofovir.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Alder

Farmakokinetikkstudier med efavirenz, emtricitabin eller tenofovir er ikke utført hos eldre pasienter (over 65 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir hos pasienter er lik for menn og kvinner. Det begrensede materialet antyder at kvinner kan ha en høyere eksponering for efavirenz, men de ser ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz.

Etnisk tilhørighet

Det begrensede materialet antyder at pasienter fra Asia og Stillehavsoyene kan ha en høyere eksponering for efavirenz, men de ser ikke ut til å ha lavere toleranse for efavirenz.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikkstudier med kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil er ikke utført hos spedbarn og barn i en alder under 18 år (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil etter samtidig administrasjon av de enkelte preparatene eller som kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoproksil, er ikke studert hos HIV-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

De farmakokinetiske parameterne til emtricitabin eller tenofovir alene ble fastsatt etter administrasjon av enkeltdoser av emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoprosil 245 mg til ikke-HIV-infiserte pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Graden av nedsatt nyrefunksjon ble definert i henhold til utgangsverdi av kreatininclearance (normal nyrefunksjon når kreatininclearance > 80 ml/min; mildt nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance = 50-79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance = 10-29 ml/min).

Den gjennomsnittlige (%CV) emtricitabineksponeringen økte fra 12 µg•h/ml (25 %) hos pasienter med normal nyrefunksjon til 20 µg•h/ml (6 %), 25 µg•h/ml (23 %) og 34 µg•h/ml (6 %) hos pasienter med henholdsvis mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Den gjennomsnittlige (%CV) tenofovireksponeringen økte fra 2185 ng•h/ml (12 %) hos pasienter med normal nyrefunksjon til 3064 ng•h/ml (30 %), 6009 ng•h/ml (42 %) og 15 985 ng•h/ml (45 %) hos pasienter med henholdsvis mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease*, ESRD) som trenger hemodialyse, økte legemiddeleksponeringen mellom dialyser betydelig i løpet av 72 timer til 53 µg•h/ml (19 %) for emtricitabin og i løpet av 48 timer til 42 857 ng•h/ml (29 %) for tenofovir.

Farmakokinetikken til efavirenz er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 1 % utskilles imidlertid uendret i urinen, så nedsatt nyrefunksjon har sannsynligvis minimal betydning for eksponeringen for efavirenz.

Padviram anbefales ikke for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon må doseintervallet av emtricitabin og tenofovirdisoprosil justeres på en måte som ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til kombinasjonspreparat med fast dose efavirenz, emtricitabin og tenofovirdisoprosil er ikke undersøkt hos pasienter med HIV-infeksjon og redusert leverfunksjon. Padviram bør gis med forsiktighet til pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Padviram må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) og anbefales ikke for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. I en enkeltdosestudie av efavirenz ble halveringstiden doblet hos den ene pasienten med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte klasse C). Dette indikerer et potensiale for mye større grad av akkumulering. En studie av gjentatt dosering av efavirenz viste ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til efavirenz hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte klasse A) sammenlignet med kontrollene. Det forelå utilstrekkelige data for å fastslå om moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte klasse B eller C) påvirker farmakokinetikken til efavirenz.

Farmakokinetikken for emtricitabin er ikke undersøkt hos pasienter uten HBV-infeksjon men med varierende grad av leversvikt. Generelt vil farmakokinetikken for emtricitabin hos pasienter med HBV-infeksjon være lik den hos friske frivillige og hos pasienter med HIV-infeksjon.

En enkelt dose 300 mg tenofovirdisoprosil ble gitt til pasienter uten HIV-infeksjon men med varierende grad av nedsatt leverfunksjon definert i henhold til CPT-klassifikasjonen. Farmakokinetikken for tenofovir ble ikke vesentlig endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og dette antyder at det ikke er nødvendig å justere dosen av tenofovirdisoprosil hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Efavirenz: Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi for efavirenz indikerer ingen spesiell fare for mennesker. I toksisitetstester ved gjentatt dosering ble gallehyperplasi observert hos cynomolgusaper som fikk efavirenz i ≥ 1 år i doser som ga gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 2 ganger så høye som det man ser hos mennesker ved anbefalt dose. Gallehyperplasien gikk tilbake ved seponering. Gallefibrose er sett hos rotter. Ikke-vedvarende kramper ble sett hos noen aper som fikk efavirenz i ≥ 1 år i doser som ga AUC-verdier som var 4 til 13 ganger så høye som det man ser hos mennesker ved anbefalt dose.

Efavirenz var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetstester. Karsinogenitetsstudier viste økt forekomst av lever- og lungetumorer hos hunnmus, men ikke hos hannmus. Mekanismen bak tumordannelsen og den potensielle relevansen for mennesker er ikke kjent. Karsinogenitetsstudier med efavirenz hos hannmus og hann- og hunnrotter var negative.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste økt føtal resorpsjon hos rotter. Ingen misdannelser ble sett hos fostere av rotter og kaniner behandlet med efavirenz. Misdannelser ble imidlertid sett i 3 av 20 fostere/nyfødte fra cynomolgusaper som ble behandlet med efavirenz i doser som gir plasmakonsentrasjoner av efavirenz lik dem man ser hos mennesker. Anencefali og unilateral anoftalmi med sekundær forstørrelse av tungen ble sett hos ett foster, mikrooftalmi ble sett hos et annet foster og ganespalte ble sett hos et tredje foster.

Emtricitabin: Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Tenofovirdisoproksil: Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi for tenofovirdisoproksil indikerer ingen spesiell fare for mennesker. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning inkluderer nyre- og bentoksisitet og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert benmineralitet (bone mineral density, BMD) (rotter og hunder). Bentoksisitet hos unge voksne rotter og hunder oppstod ved eksponeringer på ≥ 5 ganger eksponeringen hos pediatriske eller voksne pasienter; bentoksisitet oppstod hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering (≥ 40 ganger eksponeringen hos pasienter). Funn ved studier av rotter og aper antydte at det var en stoffrelatert reduksjon i tarmabsorpsjonen av fosfat med potensiell sekundær reduksjon i BMD.

Gentoksisitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-testing av lymfomer hos mus, usikre resultater for en av stammene som ble brukt i Ames-testen, og svakt positive resultater i en UDS-test av primære leverceller fra rotte. Resultatene var imidlertid negative i en *in vivo*-testing av benmargmikronukleus hos mus.

Orale karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste bare lav forekomst av duodenale tumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Det er usannsynlig at disse tumorene har relevans for mennesker.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i peripostnatale toksisitetstudier ved doser som var maternalt toksiske.

Kombinasjon av emtricitabin og tenofovirdisoproksil: I gentoksisitetsstudier og toksisitetstester ved gjentatt dosering i én måned eller mindre med kombinasjonen av disse to virkestoffene ble det ikke funnet eksaserbasjon av toksikologiske effekter, sammenlignet med studier med de separate virkestoffene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
KrySSkarmellosenatrium, type A (E 468)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Magnesiumstearat (E 470b)
Poloksamer 407
Jernoksid, rødt (E 172)

Filmdrasjering:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350 (E 1521)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

Etter anbrudd av pakningen: 30 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE (plast)-flaske med barnesikker lukkeanordning i polypropen, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og en HPDE-beholder som inneholder silikagel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

Ytterkartong som inneholder 1 flaske med 30 filmdrasjerte tabletter og 90 (3 x 30) filmdrasjerter tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 København S, Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11382

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.10.2017
Dato for siste fornyelse: 05.07.2022

10. OPPDATERINGSDATO

31.03.2023