1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „CL 81“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite (ca. 20 mm x 10,4 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Beleg des Nutzens von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei nicht vorbehandelten oder bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor.

Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Dosis Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark ist eine Tablette einmal täglich oral.

Wenn ein Patient die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Es wird empfohlen, dass Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark auf nüchternen Magen eingenommen wird, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu erhöhter Efavirenz-Exposition und damit zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Um die Verträglichkeit von Efavirenz im Hinblick auf ZNS-Nebenwirkungen zu verbessern, wird die Einnahme vor dem Schlafengehen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition gegenüber Tenofovir (AUC) nach Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf nüchternen Magen um rund 30 % geringer sein wird als nach Einnahme des Einzelwirkstoffs Tenofovirdisoproxil mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu den klinischen Auswirkungen der verminderten systemischen Verfügbarkeit vor. Bei virussupprimierten Patienten ist zu erwarten, dass diese Reduktion von begrenzter klinischer Relevanz ist (siehe Abschnitt 5.1).

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu diesen Arzneimitteln.

Wenn die Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil abgesetzt wird, ist die lange Halbwertzeit von Efavirenz (siehe Abschnitt 5.2) ebenso zu bedenken wie die lange intrazelluläre Halbwertzeit von Tenofovir und Emtricitabin. Aufgrund von großen Unterschieden von Patient zu Patient bei diesen Parametern und Bedenken hinsichtlich einer Resistenzentwicklung, sind die aktuellen Leitlinien für die

HIV-Therapie zu Rate zu ziehen; ebenso ist auch der Grund des Therapieabbruchs zu berücksichtigen.

Dosisanpassung: Wird Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark in Kombination mit Rifampicin bei Patienten, die 50 kg oder mehr wiegen, angewendet, so kann eine zusätzliche Gabe von 200 mg Efavirenz pro Tag (800 mg insgesamt) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min), weil bei dieser Patientengruppe eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Patienten mit leichter Lebererkrankung (Klasse A nach Child-Pugh-Turcotte (CPT)) können die normale empfohlene Dosis Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil erhalten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Diese Patienten müssen sorgfältig auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Efavirenz, vor allem auf ZNS-Symptome, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark Tabletten sollten einmal täglich unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberschädigung (CPT-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin). Efavirenz kann über seine Konkurrenz um Cytochrom P450 (CYP) 3A4 zur Hemmung des Metabolismus führen und schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z. B. Arrhythmien, verlängerte Sedierung oder Atemdepression) hervorrufen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Elbasvir/Grazoprevir, da ein signifikantes Absinken der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir zu erwarten ist. Diese Wirkung ist auf die Induktion von CYP3A4 bzw. P-gp durch Efavirenz zurückzuführen und kann zum Verlust der therapeutischen Wirkung von Elbasvir/Grazoprevir führen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Voriconazol. Efavirenz verringert die Voriconazol-Plasmakonzentration signifikant, während Voriconazol die Efavirenz-Plasmakonzentration signifikant erhöht. Da Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, aufgrund des Risikos einer Verringerung der Plasmakonzentration und der klinischen Wirkung von Efavirenz (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Patienten mit:
- einer familiären Anamnese mit plötzlichen Todesfällen oder mit angeborener Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm oder mit jeglichen anderen klinischen Zuständen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern.
- symptomatischen Herzarrhythmien oder klinisch relevanter Bradykardie oder kongestiver Herzinsuffizienz, begleitet von reduzierter linksventrikulärer Auswurffraktion in der Anamnese.
- schweren Störungen des Elektrolythaushalts, z. B. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (proarrhythmisch). Zu diesen Arzneimitteln gehören:
- Antiarrhythmika der Klassen IA und III,
- Neuroleptika, Antidepressiva,
- bestimmte Antibiotika, einschließlich einigen Vertretern der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorchinolone, Imidazol- und Triazol-Antimykotika,
- bestimmte, nicht sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol),
- Cisaprid,
- Flecainid,
- bestimmte Antimalariamittel,
- Methadon (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark darf als Fixkombination nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die seine

Wirkstoffe Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil enthalten. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Efavirenz enthalten, es sei denn, dies ist zur Dosisanpassung z. B. bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin dürfen keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin gleichzeitig mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil oder mit Arzneimitteln, die Tenofoviralafenamid enthalten, angewendet werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir und Voxilaprevir nach der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz absinken, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir führt (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.

Die gleichzeitige Anwendung von Ginkgo biloba-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechsel von einer PI-basierten antiretroviralen Therapie
Die derzeit verfügbaren Daten von Patienten mit PI-basierter antiretroviraler Therapie zeigen, dass ein Wechsel zu Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu einer Verminderung des Therapieansprechens führen kann (siehe Abschnitt 5.1). Diese Patienten müssen sorgfältig auf Anstiege der Viruslast und, da sich das Sicherheitsprofil von Efavirenz von dem der Proteaseinhibitoren unterscheidet, auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Opportunistische Infektionen
Patienten, die Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist eine fortlaufende engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

HIV-Übertragung
Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Leitlinien getroffen werden.

Nahrungseffekte
Die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil mit Nahrungsmitteln kann die Efavirenz-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf nüchternen Magen, vorzugsweise vor dem Schlafengehen, einzunehmen.

Lebererkrankung
Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurden nicht bei Patienten mit vorbestehenden relevanten Leberfunktionsstörungen geprüft (siehe Abschnitt 5.2).

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert und wird für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Da Efavirenz vor allem durch das CYP-System metabolisiert wird, ist bei der Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Diese Patienten müssen sorgfältig auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Efavirenz, vor allem auf ZNS-Symptome, überwacht werden. Zur Beurteilung ihrer Lebererkrankung sollten in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktions-störungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger Veränderungen der Leberwerte und müssen gemäß üblicher Praxis überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung oder einem dauerhaften Anstieg der Serumtransaminasen auf mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normbereichs muss der Nutzen der Fortsetzung der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark gegenüber den möglichen Risiken einer signifikanten Lebertoxizität abgewogen werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die andere mit Lebertoxizität assoziierte Arzneimittel erhalten, wird außerdem die Überwachung der Leberenzyme empfohlen.

Leberreaktionen
Es gibt Berichte nach Marktzulassung über Leberversagen auch bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder andere erkennbare Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei allen Patienten unabhängig von einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder anderen Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B-(HBV)- oder Hepatitis-C-(HCV)-Koinfektion
Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine ART erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit HBV-Koinfektion sollten Ärzte die aktuellen HIV-Therapieleitlinien beachten.

Bitte beachten Sie bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurde nicht untersucht. In pharmakodynamischen Studien haben Emtricitabin und Tenofovir einzeln und in Kombination eine Aktivität gegen HBV gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil eine Aktivität gegen HBV aufweisen, wenn sie im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion angewendet werden. Das Absetzen der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, bei denen Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark abgesetzt wird, müssen mindestens vier Monate nach Beendigung der Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil sorgfältig klinisch und durch Laboruntersuchungen überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird ein Behandlungsabbruch nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

<u>QTc-Verlängerung</u>
Bei der Anwendung von Efavirenz (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1) wurde eine QTc-Verlängerung beobachtet. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Torsade de Pointes oder Patienten, die Arzneimittel mit einem bekannten Risiko für Torsade de Pointes einnehmen, sind Alternativen für Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in Erwägung zu ziehen.

<u>Psychiatrische Symptome</u>
Über psychiatrische Nebenwirkungen ist bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. Bei Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheint ein größeres Risiko für schwere psychiatrische Nebenwirkungen zu bestehen. Insbesondere waren schwere Depressionen häufiger bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese. Es liegen auch Berichte aus der Zeit nach der Marktzulassung zu schwerer Depression, Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen, psychoseähnlichen Störungen und Katatonie vor. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Symptomen wie schwerer Depression, Psychose oder Suizidgedanken sofort ihren Arzt/ihre Ärztin kontaktieren sollten, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Symptome auf die Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und wenn ja, ob die Risiken der Therapiefortsetzung den Nutzen überwiegen (siehe Abschnitt 4.8).

<u>ZNS-Symptome</u>
Bei Patienten, die in klinischen Studien täglich 600 mg Efavirenz erhielten, wurden häufig unter anderem Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormes Träumen beobachtet. Schwindel trat auch in klinischen Studien mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auf. In Studien mit Emtricitabin wurde zudem über Kopfschmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Gewöhnlich treten Efavirenz-assoziierte ZNS-Symptome während der ersten ein oder zwei Tage der Therapie auf und verschwinden im Allgemeinen nach den ersten zwei bis vier Wochen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sich diese gängigen Symptome, wenn sie überhaupt auftreten, wahrscheinlich mit fortgesetzter Therapie bessern und nicht auf ein anschließendes Auftreten der weniger häufigen psychiatrischen Symptome hinweisen.

<u>Anfälle</u>
Bei mit Efavirenz behandelten Patienten sind Krampfanfälle beobachtet worden, im Allgemeinen bei Patienten mit bekannter Anfallsanamnese. Bei Patienten, die gleichzeitig ein hauptsächlich über die Leber metabolisiertes Antikonvulsivum wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital erhalten, kann eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich sein. In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie wurden die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Efavirenz gesenkt (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei allen Patienten mit Anfällen in der Anamnese geboten.

<u>Nierenfunktionsstörung</u>
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wird für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe eine Anpassung der Dosierung von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel ist die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und nephrotoxischen Wirkstoffen (z. B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, Interleukin-2) unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von

hochdosierten oder mehreren nicht steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark zu berechnen und auch die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung in der Anamnese und bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich. Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark erhalten, muss die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Da Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark ein Kombinationspräparat ist und die Dosierungsintervalle der einzelnen Wirkstoffe nicht verändert werden können, muss Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark abgesetzt werden, wenn eine Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min bestätigt ist oder der Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark erwogen werden. Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

Wirkung auf die Knochen
Knochenanomalien, wie z. B. eine Osteomalazie, die sich als persistierende oder verschlechternde Knochenschmerzen manifestieren und in seltenen Fällen zu Frakturen beitragen können, sind möglicherweise mit einer durch Tenofovirdisoproxil induzierten proximalen renalen Tubulopathie assoziiert (siehe Abschnitt 4.8).

Tenofovirdisoproxil kann außerdem ein Absinken der Knochenmineraldichte (BMD, *bone mineral density*) verursachen. In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofovirdisoproxil mit Stavudin jeweils in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der BMD der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der Knochenmineraldichte in der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen in der mit Tenofovirdisoproxil behandelten Patientengruppe signifikant größer. Das Absinken der Knochenmineraldichte der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. In dieser Studie bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko und kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien in Woche 144.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxil im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltete. Angesichts der mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Knochenanomalien und der begrenzten Langzeitdaten über die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxil auf die Knochengesundheit und das Frakturrisiko, sollten bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Hautreaktionen
Bei Anwendung der einzelnen Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark sind leichte bis mittelgradige Exantheme beobachtet worden. Efavirenz-assoziierte Exantheme klangen unter Fortsetzung der Therapie im Allgemeinen wieder ab. Geeignete Antihistaminika und/oder Kortikosteroide können die Verträglichkeit erhöhen und den Rückgang des Exanthems beschleunigen. Ein schwerwiegendes Exanthem mit Blasenbildung, feuchter Abschuppung (Desquamation) oder Ulzeration der Haut wurde bei weniger als 1 % der mit Efavirenz behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Inzidenz von Erythema multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom lag bei ca. 0,1 %. Die Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark ist bei Auftreten eines schwerwiegenden Exanthems mit Blasenbildung, Abschuppung der Haut, Beteiligung der Schleimhaut oder Fieber abzusetzen. Die Erfahrungen mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, sind begrenzt. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark wird nicht für Patienten empfohlen, bei denen während der Einnahme von NNRTI eine lebensbedrohliche Hautreaktion (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) auftrat.

Gewicht und metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und

Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*
Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose
Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART, berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Patienten mit HIV-1-Mutationen
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark soll nicht bei Patienten angewendet werden, deren Viren eine K65R-, M184V/I- oder K103N-Mutation aufweisen (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1).

Ältere Patienten
Die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark auftreten. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit diesen Wirkstoffen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark als Fixkombination sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die die Wirkstoffe Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil enthalten. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Efavirenz enthalten, es sei denn, dies ist zur Dosisanpassung z. B. bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin sind gleichzeitig mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin anzuwenden. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil oder mit Arzneimitteln, die Tenofoviralafenamid enthalten, angewendet werden.

Efavirenz ist ein *In-vivo*-Induktor von CYP3A4, CYP2B6 und UGT1A1. Substanzen, die Substrate für diese Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz verminderte Plasma-konzentrationen aufweisen. Efavirenz kann CYP2C19

und CYP2C9 induzieren. Allerdings wurde *in vitro* auch eine Hemmung beobachtet, so dass der Gesamteffekt der gleichzeitigen Anwendung von Substraten dieser Enzyme unklar ist (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Metamizol, das metabolisierende Enzyme einschließlich CYP2B6 und CYP3A4 induziert, kann eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Efavirenz mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit verursachen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Efavirenz Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz mit Arzneimitteln (z. B. Ritonavir) oder Nahrungsmitteln (z. B. Grapefruitsaft), die die CYP3A4- oder CYP2B6-Aktivität hemmen, kann die Efavirenz-Exposition erhöhen. Substanzen oder pflanzliche Zubereitungen (z. B. Ginkgo biloba-Extrakte und Johanniskraut), die diese Enzyme induzieren, können zu einer verminderten Plasmakonzentration von Efavirenz führen. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Ginkgo biloba-Extrakten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien und klinische pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien zeigen, dass das Risiko CYP-vermittelter Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil und anderen Arzneimitteln gering ist.

<u>Wechselwirkung mit dem Cannabinoid-Test</u>
Efavirenz bindet nicht an Cannabinoid-Rezeptoren. Bei nicht-infizierten Probanden und HIV-infizierten Patienten, die Efavirenz erhielten, wurden basierend auf einigen Screening Assays falsch-positive Ergebnisse des Cannabinoid-Tests im Urin berichtet. In solchen Fällen werden Bestätigungtests durch spezifischere Methoden wie z. B. Gaschromatographie/Massenspektrometrie empfohlen.

<u>Gegenanzeigen für die gleichzeitige Anwendung</u>
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin) angewendet werden, da die Hemmung des Metabolismus dieser Arzneimittel zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Elbasvir/Grazoprevir: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert, da sie zum Verlust des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir führen kann (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 1).

Voriconazol: Die gleichzeitige Anwendung von Standarddosen von Efavirenz und Voriconazol ist kontraindiziert. Da Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark ein Fixkombinations-präparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden; Voriconazol und Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark dürfen daher nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 1).

Johanniskraut (Hypericum perforatum): Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Johanniskraut bzw. pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. Der Plasmaspiegel von Efavirenz kann durch die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut verringert werden. Dies beruht auf der Induktion von Arzneimittel-verstoffwechselnden Enzymen und/oder Transportproteinen durch Johanniskraut. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss das Johanniskraut abgesetzt, die Viruslast überprüft und, wenn möglich, der Plasmaspiegel von Efavirenz bestimmt werden. Der Plasmaspiegel von Efavirenz kann nach Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann nach Absetzen der Behandlung über mindestens 2 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

QT-verlängernde Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern und zu Torsade de Pointes führen könnten, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika und Antidepressiva, bestimmte Antibiotika, darunter einige Vertreter der folgenden Klassen: Makrolide, Fluorchinolone, Imidazol- und Triazol-Antimykotika, bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol), Cisaprid, Flecainid, bestimmte Antimalariamittel und Methadon (siehe Abschnitt 4.3), ist kontraindiziert.

<u>Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen</u>
Praziquantel: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und Praziquantel wird nicht empfohlen, da dies zu einer signifikanten Verringerung der Plasmakonzentrationen von Praziquantel führt mit dem Risiko eines Therapieversagens infolge einer erhöhten hepatischen Metabolisierung induziert durch Efavirenz. Falls eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, könnte eine höhere Dosis von Praziquantel in Erwägung gezogen werden.

Atazanavir/Ritonavir: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für Atazanavir/Ritonavir in Kombination mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark wird daher nicht empfohlen (siehe Tabelle 1).

Didanosin: Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 1).

Sofosbuvir/Velpatasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4. und Tabelle 1).

Renal ausgeschiedene Arzneimittel: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder die um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), zu einer Erhöhung der Serumkonzentrationen von Emtricitabin, Tenofovir und/oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen.

Die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark ist zu vermeiden bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel. Dazu gehören unter anderem: Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt (wobei „↑" einen Anstieg bedeutet, „↓" eine Abnahme, „↔" keine Veränderung, „b.i.d." zweimal täglich, „q.d." einmal täglich und „q8h" alle 8 Stunden). Wenn verfügbar, sind die 90 %-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
ANTIINFEKTIVA		
HIV-antivirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10) Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Tenofovir führte zu einer erhöhten Tenofovir-Exposition. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken.	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark wird nicht empfohlen.
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., jeweils mit Nahrungsmitteln eingenommen) Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., jeweils mit Nahrungsmitteln eingenommen)	Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔* (↓ 9 % bis ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 bis ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 bis ↓ 51) Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔*/** (↓ 10 % bis ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 % bis ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16 bis ↑ 49) (Induktion von CYP3A4). * Im Vergleich mit Atazanavir 300 mg/ Ritonavir 100 mg q.d. am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der Atazanavir C_{min} könnte einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atazanavir haben. ** gestützt auf historische Daten.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.	
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * weniger als die empfohlenen Dosierungen; ähnliche Ergebnisse werden mit den empfohlenen Dosierungen erwartet.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (Induktion von CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (Hemmung von CYP3A4)	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen C_{min} von Darunavir führen. Wenn Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark in Kombination mit Darunavir/Ritonavir angewendet wird, sollte das Therapieschema Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Darunavir/Ritonavir sollte mit Vorsicht in Kombination mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark angewendet werden. Siehe Ritonavir weiter unten. Eine Überwachung der Nierenfunktion kann angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit einer systemischen oder renalen Grunderkrankung oder bei Patienten, die nephrotoxische Wirkstoffe einnehmen.
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * weniger als die empfohlene Dosis	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.	
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Fosamprenavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Siehe Ritonavir weiter unten.
Fosamprenavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Fosamprenavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 bis ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % Eine ähnliche Reduktion der Indinavir-Exposition wurde beobachtet, wenn Indinavir 1.000 mg q8h mit Efavirenz 600 mg q.d. gegeben wurde. (Induktion von CYP3A4) Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den nachstehenden Abschnitt über Ritonavir verwiesen.	Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Indinavir in Kombination mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark zu geben. Da die klinische Bedeutung von erniedrigten Indinavir-Konzentrationen nicht bekannt ist, sollte das Ausmaß dieser beobachteten pharmakokinetischen Interaktion berücksichtigt werden, wenn ein Therapieschema gewählt wird, das sowohl Indinavir als auch den Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark-Wirkstoff Efavirenz enthält.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovirdisoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 bis ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 bis ↑ 66) Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken.	Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir und Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark wird nicht empfohlen.
Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen/Efavirenz	Erhebliche Abnahme der Lopinavir-Exposition, die eine Dosisanpassung von Lopinavir/Ritonavir erforderlich macht. Bei Kombination mit Efavirenz und zwei NRTIs führte eine Dosis von 533/133 mg Lopinavir/Ritonavir (Weichkapseln) zweimal täglich zu vergleichbaren Lopinavir-Plasmakonzentrationen wie Lopinavir/Ritonavir (Weichkapseln) 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz (historische Daten).	
Lopinavir/Ritonavir Tabletten/ Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinavir-Konzentration: ↓ 30 - 40 %	
(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinavir-Konzentrationen: ähnlich wie Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz. In Kombination mit Efavirenz ist eine Dosisanpassung für Lopinavir/ Ritonavir erforderlich. Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den nachstehenden Abschnitt über Ritonavir verwiesen.	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: Morgen-AUC: ↑ 18 % (↑ 6 bis ↑ 33) Abend-AUC: ↔ Morgen-C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 bis ↑ 38) Abend-C_{max}: ↔ Morgen-C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 bis ↑ 86) Abend-C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 bis ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 bis ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 bis ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 bis ↑ 46) (Hemmung der CYP-vermittelten oxidativen Metabolisierung) Die Kombination aus Efavirenz und Ritonavir 500 mg oder 600 mg zweimal täglich erwies sich als nicht gut verträglich (unter anderem traten Schwindel, Übelkeit, Parästhesien und erhöhte Leberenzymwerte auf). Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verträglichkeit von Efavirenz in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg ein- oder zweimal täglich) vor.	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in einer Dosierung von 600 mg und Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark wird nicht empfohlen. Bei der Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist die Möglichkeit zu bedenken, dass aufgrund der potentiellen pharmakodynamischen Interaktion vermehrt Efavirenz-assoziierte unerwünschte Ereignisse auftreten.
Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Ritonavir/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den obigen Abschnitt über Ritonavir verwiesen.	Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Saquinavir/Ritonavir in Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Saquinavir/Ritonavir und Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark wird nicht empfohlen. Die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark in Kombination mit Saquinavir als einzigem Proteasehemmer wird nicht empfohlen.
Saquinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil	Es gab keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit Ritonavir-geboostertem Saquinavir.	
Saquinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
CCR5-Antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45 % (↓ 38 bis ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 bis ↓ 62) Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Ein Effekt wird nicht erwartet.	Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, das Maraviroc enthält.
Maraviroc/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Ein Effekt wird nicht erwartet.	
Maraviroc/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Integrase-Strangtransfer-Hemmer		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg Einzeldosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C_{12h}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (Induktion von UGT1A1)	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Raltegravir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Raltegravir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C_{12h}: ↑ 3 % C_{max}: ↑ 64 % (Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C_{12h}: ↓ 13 % C_{max}: ↓ 23 %	
Raltegravir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
NRTIs und NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Efavirenz und anderen NRTIs als Lamivudin, Zidovudin und Tenofovirdisoproxil wurden nicht durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet und sind nicht zu erwarten, da die NRTIs auf einem anderen Weg als Efavirenz metabolisiert werden und es deshalb unwahrscheinlich ist, dass sie um die gleichen metabolischen Enzyme und Ausscheidungswege konkurrieren.	Aufgrund der Ähnlichkeit von Lamivudin und Emtricitabin, einem Wirkstoff von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark, darf Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark nicht gleichzeitig mit Lamivudin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
NNRTIs/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da die Anwendung von zwei NNRTIs sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit als nicht sinnvoll erwiesen hat, wird die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und einem weiteren NNRTI nicht empfohlen.
Didanosin/Tenofovirdisoproxil	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin um 40 - 60 %.	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Didanosin wird nicht empfohlen. Eine erhöhte systemische Exposition gegenüber Didanosin kann das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöhen. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, die mitunter tödlich verlaufen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und Didanosin mit einer Dosis von 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert: Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Dosis von Didanosin gleichzeitig mit Tenofovirdisoproxil zur Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.
Didanosin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Hepatitis C-antivirale Arzneimittel		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (Induktion von CYP3A4 oder P-gp - Auswirkung auf Elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (Induktion von CYP3A4 oder P-gp - Auswirkung auf Grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert, da sie zum Verlust des virologischen Ansprechens auf Elbasvir/Grazoprevir führen kann. Dieser Verlust ist auf ein signifikantes Absinken der Elbasvir-/ Grazoprevir-Plasmakonzentrationen zurückzuführen, welches durch die Induktion von CYP3A4 bzw. P-gp verursacht wird. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation für Elbasvir/Grazoprevir.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	*Erwartet:* Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Efavirenz, einem Bestandteil von Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark, kann zu deutlich verringerten Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir führen, was zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung führt. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark wird nicht empfohlen. Weitere Informationen sind der Fachinformation für Glecaprevir/ Pibrentasvir zu entnehmen.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 bis ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 bis ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 bis ↑ 197)	Keine Dosisanpassung empfohlen. Die erhöhte Tenofovir-Exposition könnte zu mit Tenofovirdisoproxil assoziierten Nebenwirkungen, darunter Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Nierenfunktion muss engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 bis ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 bis ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 bis ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 bis ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 bis ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 bis ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 bis ↑ 143)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir und Voxilaprevir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Wechselwirkungen wurden nur für Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht. *Erwartet:* Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 bis ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 bis ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 bis ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Sofosbuvir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Antibiotika		
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 bis ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 bis ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 bis ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 bis ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 bis ↑ 19) (Induktion von CYP3A4) Exanthembildung bei 46 % der nicht-infizierten Probanden bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz und Clarithromycin.	Die klinische Relevanz dieser Plasmaspiegeländerungen von Clarithromycin ist nicht bekannt. Alternativen zu Clarithromycin (z. B. Azithromycin) können in Erwägung gezogen werden. Andere Makrolidantibiotika wie Erythromycin wurden in Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark nicht untersucht.
Clarithromycin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Clarithromycin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 bis ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 bis ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 bis ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 bis ↑ 1) (Induktion von CYP3A4)	In Kombination mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark sollte die tägliche Dosis von Rifabutin um 50 % erhöht werden. Wird Rifabutin zwei- oder dreimal wöchentlich in Kombination mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark angewendet, ist eine Verdoppelung der Rifabutin-Dosis in Betracht zu ziehen. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).
Rifabutin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Rifabutin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 bis ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 bis ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 bis ↓ 46) (Induktion von CYP3A4 und CYP2B6)	Bei Anwendung von Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark mit Rifampicin bei Patienten, die 50 kg oder mehr wiegen, kann die zusätzliche Gabe von 200 mg Efavirenz pro Tag (800 mg insgesamt) zu einer ähnlichen Efavirenzexposition führen wie die Einnahme der täglichen Efavirenz-Dosis von 600 mg ohne Rifampicin. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Rifampicin-Dosis bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark wird nicht empfohlen.
Rifampicin/Tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimykotika		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 bis ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 bis ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 bis ↓ 58) (verminderte Itraconazol-Konzentrationen: Induktion von CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 bis ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 bis ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 bis ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Da keine Dosisempfehlung für Itraconazol bei Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark gemacht werden kann, sollte eine alternative antimykotische Therapie erwogen werden.
Itraconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Itraconazol/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (Induktion von UDP-G)	Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt die Risiken.
Posaconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Posaconazol/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (kompetitive Hemmung der oxidativen Metabolisierung) Die gleichzeitige Anwendung von Standarddosen von Efavirenz und Voriconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	Da Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden; Voriconazol und Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark dürfen daher nicht gleichzeitig angewendet werden.
Voriconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Voriconazol/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimalariamittel		
Artemether/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg Tablette, 6 Dosen mit jeweils 4 Tabletten über 3 Tage/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (Induktion von CYP3A4)	Da verringerte Konzentrationen von Artemether, Dihydroartemisinin oder Lumefantrin zu einer verminderten Wirksamkeit gegen Malaria führen können, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark mit Artemether/Lumefantrin Tabletten Vorsicht geboten.
Artemether/Lumefantrin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Artemether/Lumefantrin/ Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Efavirenz (250/100 mg Einzeldosis/600 mg q.d.)	Atovaquon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 bis ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 bis ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 bis ↓ 65) C_{max}: ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Atovaquon/Proguanil mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark sollte vermieden werden.
Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Atovaquon und Proguanilhydrochlorid/ Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 bis ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 bis ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 bis ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 bis ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 bis ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 bis ↓ 53) (verminderte Carbamazepin-Konzentration: CYP3A4-Induktion; verminderte Efavirenz-Konzentrationen: Induktion von CYP3A4 und CYP2B6) Die gleichzeitige Anwendung höherer Dosen von Efavirenz oder Carbamazepin ist nicht untersucht worden.	Für die Anwendung von Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark mit Carbamazepin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Es sollte eine alternative antikonvulsive Therapie erwogen werden. Der Plasmaspiegel von Carbamazepin sollte periodisch überwacht werden.
Carbamazepin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Carbamazepin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva, die Substrate der CYP-Isozyme sind	Wechselwirkungen mit Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit einer Senkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und anderen Antikonvulsiva, die Substrate der CYP-Isozyme sind, wenn sie gleichzeitig mit Efavirenz angewendet werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und einem Antikonvulsivum, das ein Substrat der CYP-Isozyme ist, sollte eine periodische Überwachung der Antikonvulsiva-Spiegel durchgeführt werden.
Valproinsäure/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz. Es sind begrenzte Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure besteht.	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Valproinsäure können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Die Patienten müssen zur Kontrolle von Anfällen überwacht werden.
Valproinsäure/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Valproinsäure/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Klinisch relevante Interaktionen werden nicht erwartet, da Vigabatrin und Gabapentin ausschließlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden und es daher unwahrscheinlich ist, dass sie um dieselben metabolischen Enzymsysteme und Eliminationswege konkurrieren wie Efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Vigabatrin oder Gabapentin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Vigabatrin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Vigabatrin/Tenofovirdisoproxil Gabapentin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
ANTIKOAGULANTIEN		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen und Wirkungen von Warfarin oder Acenocoumarol werden möglicherweise durch Efavirenz gesteigert oder verringert.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark kann eine Dosisanpassung von Warfarin oder Acenocoumarol erforderlich sein.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 bis ↓ 50) C_{max}: ↓ 29 % (↓ 15 bis ↓ 40) C_{min}: ↓ 46 % (↓ 31 bis ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 6 bis ↑ 16) C_{min}: ↔ (Induktion von CYP3A4)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark sollten sich Erhöhungen der Sertralin-Dosierung nach dem klinischen Ansprechen richten.
Sertralin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Sertralin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Paroxetin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Paroxetin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Paroxetin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Fluoxetin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Da Fluoxetin ein mit Paroxetin vergleichbares metabolisches Profil hat, d. h. einen starken hemmenden Effekt auf CYP2D6, sind für Fluoxetin gleichfalls keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Fluoxetin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fluoxetin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Fluoxetin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Norepinephrin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer		
Bupropion/Efavirenz [150 mg Einzeldosis (verzögerte Freisetzung)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 bis ↓ 62) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 21 bis ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50 (↑ 20 bis ↑ 80) (Induktion von CYP2B6)	Erhöhungen der Bupropion-Dosis sollten sich nach dem klinischen Ansprechen richten, jedoch sollte die empfohlene Maximaldosis von Bupropion nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung für Efavirenz ist nicht erforderlich.
Bupropion/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Bupropion/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
KARDIOVASKULÄRE ARZNEIMITTEL		
Kalziumkanalblocker		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 bis ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 bis ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 bis ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 bis ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 bis ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 bis ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 bis ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 bis ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 bis ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 bis ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 bis ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 bis ↑ 26) (Induktion von CYP3A4) Der Anstieg der pharmakokinetischen Parameter von Efavirenz wird nicht als klinisch signifikant erachtet.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark sollten sich Dosisanpassungen von Diltiazem nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Diltiazem/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Wechselwirkungen mit Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil wurden nicht untersucht. Wenn Efavirenz gleichzeitig mit einem Kalziumkanalblocker angewendet wird, der ein Substrat des CYP3A4-Enzyms ist, ist eine Verringerung der Konzentration des Kalziumkanalblockers im Plasma möglich.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark sollten sich Dosisanpassungen von Kalziumkanalblockern nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für den Kalziumkanalblocker).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
LIPIDSENKENDE ARZNEIMITTEL		
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 bis ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 bis ↓ 26) 2-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 bis ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 bis ↓ 23) 4-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 bis ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 bis ↓ 51) Aktive HMG-CoA-Reduktasehemmer insgesamt: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 bis ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 bis ↓ 26)	Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark können Dosisanpassungen von Atorvastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Atorvastatin).
Atorvastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Atorvastatin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 bis ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 bis ↑ 12)	Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark können Dosisanpassungen von Pravastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Pravastatin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 bis ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 bis ↓ 79) Simvastatinsäure: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 bis ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 bis ↓ 58) Aktive HMG-CoA-Reduktasehemmer insgesamt: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 bis ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 bis ↓ 78) (Induktion von CYP3A4) Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin beeinflusste die AUC oder die C_{max}-Werte von Efavirenz nicht.	Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark können Dosisanpassungen von Simvastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Simvastatin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Rosuvastatin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Rosuvastatin wird größtenteils unverändert über die Fäzes ausgeschieden, weshalb eine Wechselwirkung mit Efavirenz nicht erwartet wird.	Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark und Rosuvastatin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Rosuvastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Rosuvastatin/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Oral: Ethinylestradiol+Norgestimat/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 bis ↓ 25) Norelgestromin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 bis ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 bis ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 bis ↓ 85) Levonorgestrel (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 bis ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 bis ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 bis ↓ 90) (Metabolismusinduktion) Efavirenz: keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die klinische Signifikanz dieser Auswirkungen ist nicht bekannt.	Zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva muss eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimat/Ethinylestradiol/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. Einzeldosis DMPA)	In einer dreimonatigen Wechselwirkungsstudie zeigten sich bei Patienten, die eine Efavirenz-haltige antiretrovirale Therapie erhielten, verglichen mit solchen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von MPA. Die Autoren einer anderen Studie kamen zu ähnlichen Resultaten, obwohl in dieser Studie die MPA-Plasmaspiegel eine höhere Variabilität aufwiesen. Entsprechend der Ovulationshemmung blieben in beiden Studien die Plasmaprogesteronspiegel für Patienten, die Efavirenz und DMPA erhielten, niedrig.	Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten muss zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
DMPA/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
DMPA/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Eine verminderte Exposition von Etonogestrel kann erwartet werden (Induktion von CYP3A4). Seit der Markteinführung gab es gelegentlich Meldungen über das Versagen von Kontrazeptiva, die Etonogestrel enthielten, bei mit Efavirenz behandelten Patienten.	Zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva muss eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Etonogestrel/Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Etonogestrel/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
IMMUNSUPPRESSIVA		
Durch CYP3A4 metabolisierte Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. ↓ Exposition des Immunsuppressivums kann erwartet werden (Induktion von CYP3A4). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Immunsuppressiva die Efavirenz-Exposition nicht beeinflussen.	Eine Dosisanpassung für das Immunsuppressivum kann nötig sein. Es wird eine engmaschige Überwachung der Konzentrationen des Immunsuppressivums über mindestens 2 Wochen (bis zum Erreichen stabiler Konzentrationen) empfohlen, wenn eine Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark begonnen oder beendet wird.
Tacrolimus/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovirdisoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
OPIOIDE		
Methadon/Efavirenz (35 - 100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 bis ↓ 66) C_{max}: ↓ 45 % (↓ 25 bis ↓ 59) (Induktion von CYP3A4) In einer Studie an HIV-Infizierten mit intravenösem Drogenkonsum bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Methadon einen Rückgang des Plasmaspiegels von Methadon sowie Opiat-Entzugserscheinungen. Die Methadon-Dosis wurde im Mittel um 22 % erhöht, um die Entzugssymptome zu lindern.	Aufgrund des Risikos der QTc-Verlängerung ist die gleichzeitige Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)**	**Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Methadon/Tenofovirdisoproxil (40 - 110 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Methadon/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Buprenorphin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.	Trotz der Verringerung der Buprenorphin-Exposition zeigte kein Patient Entzugserscheinungen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin möglicherweise nicht erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Buprenorphin/Naloxon/ Tenofovirdisoproxil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

[1] Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.

Studien zu sonstigen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Azithromycin, Cetirizin, Fosamprenavir/Ritonavir, Lorazepam, Zidovudin, Aluminium-/ Magnesiumhydroxid-Antazida, Famotidin oder Fluconazol verursachte keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Das Wechselwirkungspotential zwischen Efavirenz und anderen Azol-Antimykotika wie Ketoconazol ist nicht untersucht worden.

Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin mit Stavudin, Zidovudin oder Famciclovir verursachte keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil mit Emtricitabin oder Ribavirin verursachte ebenfalls keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter (siehe nachstehend und Abschnitt 5.3)
Mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark behandelte Frauen sollten eine Schwangerschaft vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich einem Schwangerschaftstest unterziehen, bevor sie die Therapie mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark beginnen.

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Während der Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark sollte in Kombination mit anderen empfängnisverhütenden Methoden (wie z. B. oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva, siehe Abschnitt 4.5) immer eine Barriere-Methode angewendet werden. Aufgrund der langen Halbwertzeit von Efavirenz werden geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung für einen Zeitraum von 12 Wochen nach Absetzen von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark empfohlen.

Schwangerschaft
Efavirenz: Retrospektiv wurden sieben Fälle mit Befunden, die denen von Neuralrohrdefekten einschließlich Meningomyelozele entsprachen, berichtet. Dabei erhielten alle Mütter Efavirenz-haltige Therapien (davon ausgenommen Efavirenz-haltige fixe Dosiskombinationen) im ersten Trimenon. Zwei weitere Fälle (1 prospektiver und 1 retrospektiver) mit Neuralrohrdefekten einschließlich Meningomyelozele entsprechenden Befunden wurden nach Einnahme von fixen Dosiskombinationen aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil berichtet. Ein Kausalzusammenhang dieser Fälle mit der Anwendung von Efavirenz in Bezug auf die genannten Defekte wurde nicht nachgewiesen. Da Neuralrohrdefekte während den ersten 4 Wochen der fetalen Entwicklung auftreten (zu der Zeit, in der sich das Neuralrohr schließt), betrifft dieses potentielle Risiko Frauen, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Efavirenz exponiert sind.

Bis Juli 2013 wurden dem Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) prospektive Berichte von 904 Schwangerschaften gemeldet, während derer eine Exposition mit Efavirenz-haltigen Therapien im ersten Trimenon stattfand und die zu 766 Lebendgeburten führten. Bei einem Kind wurde ein Neuralrohrdefekt festgestellt und die Häufigkeit und das Verteilungsmuster anderer Geburtsfehler waren ähnlich denen, die bei mit nicht-Efavirenz-haltigen Therapien exponierten Kindern und HIV-negativen Kontrollen auftreten. Die Häufigkeit eines Neuralrohrdefekts in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 - 1 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten.

Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Affen wurden Fehlbildungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil: Eine große Menge an Daten zu schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil hin. Tierexperimentelle Studien mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

In der Fachliteratur wurde gezeigt, dass eine Exposition gegenüber Tenofovirdisoproxil im dritten Trimester der Schwangerschaft das Risiko einer HBV-Übertragung von der Mutter auf das Kind verringert, wenn Müttern Tenofovirdisoproxil verabreicht wird, zusätzlich zur Verabreichung von Hepatitis B-Immunglobulin und einer Hepatitis B-Impfung bei den Säuglingen.

In drei kontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 327 Schwangere mit chronischer HBV-Infektion einmal täglich Tenofovirdisoproxil (245 mg) ab der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche durchgehend bis zu ein bis zwei Monate nach der Geburt; die Frauen und ihre Säuglinge wurden bis zu 12 Monate nach der Entbindung weiter beobachtet. Diese Daten ergaben keine Warnsignale bezüglich der Sicherheit.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit
Es wurde gezeigt, dass Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Generell wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität
Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist jedoch sowohl im Zusammenhang mit Efavirenz als auch mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil über Schwindelgefühle berichtet worden. Efavirenz kann auch Konzentrationsstörungen und/oder Schläfrigkeit hervorrufen. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome von der Ausübung potentiell gefährlicher Tätigkeiten, wie der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen, abzusehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil
Die Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wurde bei 460 Patienten entweder als Fixkombination in einer Tablette Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Studie AI266073) oder als Kombination der Einzelarzneimittel (Studie GS-01-934) untersucht. Die Nebenwirkungen entsprachen im Allgemeinen denjenigen, die in vorausgegangenen Studien mit den einzelnen Wirkstoffen beobachtet worden sind. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die bis zu 48 Wochen in der Studie AI266073 behandelt wurden und für die ein Zusammenhang mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren psychiatrische Erkrankungen (16 %), Erkrankungen des Nervensystems (13 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7 %).

Es wurde über schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, neuropsychiatrische Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Depression, Tod durch Suizid, psychoseähnlicher Störungen und Krampfanfälle), schwere Leberreaktionen sowie Pankreatitis und Laktatazidose (mitunter tödlich) berichtet.

In seltenen Fällen wurde auch über Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und gelegentliche Ereignisse proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten als Mitursache bei Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Absetzen der Therapie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark mit Nahrungsmitteln kann die Efavirenz-Exposition erhöhen und zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die in klinischen Studien und seit der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen, die während antiretroviraler Kombinationstherapien mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und den einzelnen Wirkstoffen von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark aufgetreten sind, geordnet nach Organsystem, Häufigkeit und dem Wirkstoff/den Wirkstoffen von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark, dem/denen die Nebenwirkungen zuzuordnen sind, aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) oder selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil:

Meldungen zu innerhalb der Studie AI266073 (über 48 Wochen, n=203) aufgetretenen Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil standen, aber bisher nicht mit einem der einzelnen Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil assoziiert waren, umfassen:

Häufig:
- Anorexie

Gelegentlich:
- Mundtrockenheit
- Zusammenhangloses Sprechen
- Gesteigerter Appetit
- Verminderte Libido
- Myalgie

Tabelle 2: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, geordnet nach dem Wirkstoff/den Wirkstoffen von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark, dem/denen die Nebenwirkungen zuzuordnen sind

	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil		
Häufigkeit	**Efavirenz**	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxil**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:			
Häufig		Neutropenie	
Gelegentlich		Anämie[1]	
Erkrankungen des Immunsystems:			
Häufig		Allergische Reaktion	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:			
Sehr häufig			Hypophosphatämie[2]
Häufig	Hypertriglyzeridämie[3]	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie	
Gelegentlich	Hypercholesterinämie[3]		Hypokaliämie[2]
Selten			Laktatazidose
Psychiatrische Erkrankungen:			
Häufig	Depression (bei 1,6 % in schwerer Form)[3], Angst[3], abnorme Träume[3], Schlaflosigkeit[3]	Abnorme Träume, Schlaflosigkeit	
Gelegentlich	Suizidversuch[3], Suizidgedanken[3], Psychose[3], Manie[3], Paranoia[3], Halluzination[3], euphorische Stimmung[3], Affektlabilität[3], Verwirrtheitszustand[3], Aggression[3], Katatonie[3]		
Selten	Vollzogener Suizid[3,4], Wahnvorstellungen[3,4], Neurose[3,4]		

	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil		
Häufigkeit	**Efavirenz**	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxil**
Erkrankungen des Nervensystems:			
Sehr häufig		Kopfschmerzen	Schwindel
Häufig	Kleinhirn-assoziierte Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen[3], Schläfrigkeit (2,0 %)[3], Kopfschmerzen (5,7 %)[3], Konzentrationsstörung (3,6 %)[3], Schwindel (8,5 %)[3]	Schwindel	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Krämpfe[3], Amnesie[3], abnormes Denken[3], Ataxie[3], Koordinationsstörungen[3], Agitation[3], Tremor		
Augenerkrankungen:			
Gelegentlich	Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:			
Gelegentlich	Tinnitus, Drehschwindel		
Gefäßerkrankungen:			
Gelegentlich	Plötzliches Erröten (Flushing)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:			
Sehr häufig		Diarrhö, Übelkeit	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Erhöhte Amylasen einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhter Serum-Lipase, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie	Bauchschmerzen, Bauchaufblähung, Flatulenz
Gelegentlich	Pankreatitis		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:			
Häufig	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	Erhöhte Serum-AST und/oder erhöhte Serum-ALT, Hyperbilirubinämie	Erhöhte Transaminasewerte
Gelegentlich	Akute Hepatitis		
Selten	Leberversagen[3,4]		Hepatosteatose, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:			
Sehr häufig	Exantheme (mittelschwer - schwer, 11,6 %; alle Schweregrade, 18 %)[3]		Exantheme
Häufig	Juckreiz	Vesikulobullöses Exanthem, pustulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, Exantheme, Juckreiz, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung)[1]	
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme[3], schweres Exanthem (< 1 %)	Angioödem[4]	
Selten	Photoallergische Dermatitis		Angioödem

	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil		
Häufigkeit	**Efavirenz**	**Emtricitabin**	**Tenofovirdisoproxil**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:			
Sehr häufig		Erhöhte Kreatinkinase	
Gelegentlich			Rhabdomyolyse[2], Muskelschwäche[2]
Selten			Osteomalazie (manifestiert sich als Knochenschmerzen und selten als Mitursache bei Frakturen)[2,4], Myopathie[2]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:			
Gelegentlich			Erhöhte Kreatininwerte, Proteinurie, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom
Selten			(akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Nephritis (einschließlich akute interstitielle Nephritis)[4], nephrogener Diabetes insipidus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:			
Gelegentlich	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:			
Sehr häufig			Asthenie
Häufig	Müdigkeit	Schmerzen, Asthenie	

[1] Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin einnahmen, kam es häufig zu Anämie und sehr häufig zu einer Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung).
[2] Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofovirdisoproxil nicht als Ursache betrachtet.
[3] Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
[4] Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung entweder für Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil gemeldet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in klinischen Studien mit Efavirenz (n=3.969) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin (n=1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofovirdisoproxil behandelt wurden (n=7.319).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ausschlag: In klinischen Studien mit Efavirenz traten Exantheme in der Regel in Form von leichten bis mittelschweren makulopapulösen Exanthemen auf, die sich innerhalb der ersten beiden Wochen der Therapie mit Efavirenz bildeten. Bei den meisten Patienten besserten sich diese Exantheme bei fortgesetzter Therapie mit Efavirenz innerhalb eines Monats. Bei den Patienten, die ihre Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark-Therapie aufgrund eines Exanthems unterbrochen haben, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark wieder aufgenommen wird, ist die Anwendung geeigneter Antihistaminika und/oder Kortikosteroide zu empfehlen.

Psychiatrische Symptome: Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für die schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu haben, die in der Efavirenz-Spalte von Tabelle 2 aufgeführt sind.

ZNS-Symptome: ZNS-Symptome treten häufig in Zusammenhang mit Efavirenz, einem der Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, auf. In kontrollierten klinischen Studien mit Efavirenz traten ZNS-Symptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität bei 19 % (schwere 2 %) der Patienten auf und 2 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund von ZNS-Symptomen ab. ZNS-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Therapietage mit Efavirenz auf und klingen in der Regel nach den ersten zwei bis vier Wochen ab. Sie können häufiger auftreten, wenn Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Dies kann auf erhöhte Plasmaspiegel von Efavirenz zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme vor dem Schlafengehen scheint hier die Verträglichkeit zu verbessern (siehe Abschnitt 4.2).

Leberversagen unter Efavirenz: Leberversagen, einschließlich Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder erkennbare Risikofaktoren, die nach der Marktzulassung berichtet wurden, war mitunter durch einen fulminanten Verlauf gekennzeichnet, der in einigen Fällen zur Transplantation oder zum Tod führte.

Nierenfunktionsstörungen: Da Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen Patienten trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofovirdisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Laktatazidose: Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofovirdisoproxil allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln berichtet. Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie einer dekompensierten Lebererkrankung (CPT, Klasse C) (siehe Abschnitt 4.3) oder Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine Laktatazidose auslösen, haben ein erhöhtes Risiko, während der Tenofovirdisoproxil-behandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschließlich tödlicher Verläufe.

Metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind unzureichend. Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Glenmark Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofovirdisoproxil nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Glenmark behandelten Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion: Nur eine begrenzte Anzahl von Patienten in der Studie GS-01-934 war mit HBV (n=13) oder HCV (n=26) koinfiziert. Das Nebenwirkungsprofil von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei HIV/HBV- oder HIV/HCV-koinfizierten Patienten ähnelte dem von HIV-infizierten Patienten ohne Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten mit alleiniger HIV-Infektion.

Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen der Behandlung: Bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion können nach Absetzen der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einige Patienten, die versehentlich zweimal täglich 600 mg Efavirenz einnahmen, haben über verstärkte ZNS-Symptome berichtet. Bei einem Patienten wurden unwillkürliche Muskelkontraktionen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Aktivkohle kann zur Entfernung von nicht absorbiertem Efavirenz mit eingesetzt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efavirenz. Aufgrund der starken Proteinbindung von Efavirenz ist es unwahrscheinlich, dass durch Dialyse signifikante Mengen aus dem Blut entfernt werden können.

Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10 % der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert

werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR06

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Efavirenz ist ein NNRTI von HIV-1. Efavirenz ist ein nicht-kompetitiver Hemmer der Reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 und hemmt nicht signifikant die RT des Humanen Immundefizienzvirus 2 (HIV-2) oder die zellulären Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Polymerasen α, β, γ und δ. Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin.

Tenofovirdisoproxil wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid-)Analogon von Adenosinmonophosphat.

Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. *In-vitro*-Studien belegen, dass sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir vollständig phosphoryliert werden können, wenn sie in Zellkulturen kombiniert werden. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch.

Sowohl Emtricitabin-Triphosphat als auch Tenofovir-Diphosphat hemmen die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig. Es liegen keine Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität *in vitro* oder *in vivo* vor.

Kardiale Elektrophysiologie
Die Wirkung von Efavirenz auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen, positiv- und placebokontrollierten QT-Studie mit Crossover-Design und fixer Einzelsequenz in 3 Phasen und mit 3 Behandlungen an 58 gesunden Probanden, darunter besonders viele mit CYP2B6 Polymorphismen, untersucht. Die mittlere C_{max} von Efavirenz bei Teilnehmern mit CYP2B6 *6/*6 Genotyp nach Anwendung einer Tagesdosis von 600 mg über einen Zeitraum von 14 Tagen betrug das 2,25-Fache der mittleren C_{max} die bei Teilnehmern mit CYP2B6 *1/*1 Genotyp beobachtet wurde. Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Konzentration von Efavirenz und der QTc-Verlängerung beobachtet. Basierend auf dem Zusammenhang zwischen Konzentration und QTc beträgt die mittlere QTc-Verlängerung und die zugehörige Obergrenze des 90%igen Konfidenzintervall 8,7 ms und 11,3 ms bei Probanden mit CYP2B6 *6/*6 Genotyp nach der Anwendung einer täglichen Dosis von 600 mg über einen Zeitraum von 14 Tagen (siehe Abschnitt 4.5).

Antivirale Aktivität *in vitro*
Efavirenz zeigte antivirale Aktivität gegen die meisten non-B-Isolate (Subtypen A, AE, AG, C, D, F, G, J und N), hatte aber eine verringerte antivirale Aktivität gegen Viren der Gruppe O. Emtricitabin zeigte antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G. Tenofovir zeigte antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir zeigten stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 und antivirale Aktivität gegen HBV.

Im Rahmen von Studien zur antiviralen Aktivität der kombinierten Anwendung von Efavirenz und Emtricitabin, Efavirenz und Tenofovir und von Emtricitabin und Tenofovir wurden *in vitro* additive bis synergistische antivirale Effekte beobachtet.

Resistenz
Resistenz gegenüber Efavirenz lässt sich *in vitro* selektieren und führte zu einzelnen oder multiplen Aminosäuresubstitutionen in der HIV-1-RT, darunter L100I, V108I, V179D und Y181C. Im Rahmen klinischer Studien mit Efavirenz erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem Wiederanstieg der Viruslast. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden ebenfalls beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N.
Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin *in vitro* zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt.

Das Potential für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und NRTI ist aufgrund der unterschiedlichen Bindungsorte am Zielenzym und des Wirkungsmechanismus gering. Das Potential für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und Proteasehemmern ist aufgrund der verschiedenen beteiligten Zielenzyme gering.

Resistenz gegenüber Emtricitabin oder Tenofovir ist *in vitro* und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten beschrieben worden – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung einer M184V- oder M184I-Substitution in der RT und bei Tenofovir aufgrund einer K65R-Substitution in der RT. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, ist zu vermeiden. Sowohl bei der K65R- als auch bei der M184V/I-Mutation bleibt die Empfindlichkeit gegenüber Efavirenz unbeeinträchtigt. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-RT selektiert, was zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt. Patienten, bei denen HIV-1 drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen (TAM)

einschließlich einer M41L- oder einer L210W-Substitution der RT aufwies, zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirdisoproxil.

Resistenzentwicklung in vivo (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten): Im Rahmen einer nicht verblindeten randomisierten klinischen Studie über 144 Wochen (GS-01-934), in der Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil als Einzelpräparate (oder ab Woche 96 bis Woche 144 Efavirenz und die Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten untersucht wurde, wurde bei allen Patienten mit einem bestätigten HIV-RNA-Wert > 400 Kopien/ml in Woche 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch eine Genotypisierung der Plasma-HIV-1-Isolate durchgeführt (siehe Abschnitt Klinische Erfahrungen). Die Ergebnisse in Woche 144:

- Die M184V/I-Mutation wurde bei 2 von 19 (10,5 %) analysierten Virusisolaten von Patienten aus der mit Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir-disoproxil behandelten Gruppe und bei 10 von 29 (34,5 %) analysierten Virusisolaten aus der mit Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin behandelten Gruppe nachgewiesen (p-Wert < 0,05, Exakter Test nach Fisher: Vergleich der Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil-Gruppe mit der Lamivudin/Zidovudin-Gruppe bei allen Patienten).
- Keines der untersuchten Viren zeigte die K65R- oder die K70E-Mutation.
- Eine genotypische Resistenz gegenüber Efavirenz, hauptsächlich die K103N-Mutation, entwickelte sich in Viren bei 13 von 19 (68 %) Patienten der Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil-Gruppe und in Viren bei 21 von 29 (72 %) Patienten der Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin-Gruppe. Eine Zusammenfassung der Entwicklung von Resistenzmutationen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Resistenzentwicklung bis Woche 144 der Studie GS-01-934

	Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil (N=244)		**Efavirenz + Lamivudin/ Zidovudin (N=243)**	
Resistenzanalyse bis Woche 144	19		31	
Genotypisierungen während der Therapie	19	(100 %)	29	(100 %)
Efavirenz-Resistenz[1]	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs[2]	0		2	(7 %)

* p < 0,05; Exakter Test nach Fisher zum Vergleich aller Patienten des Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil-Arms mit denen des Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin-Arms.
[1] Weitere Efavirenz-Resistenz-Mutationen: A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), M230L (n=1).
[2] Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen, z. B. D67N (n=1) und K70R (n=1).

In der nicht verblindeten Verlängerungsphase der Studie GS-01-934, in der Patienten Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf nüchternen Magen erhielten, wurden drei weitere Fälle einer Resistenzentwicklung beobachtet. Alle drei Patienten hatten eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus Efavirenz über 144 Wochen erhalten und wurden dann auf Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil umgestellt. Zwei Patienten mit bestätigtem virologischen Versagen entwickelten zu Woche 240 (96 Wochen Behandlung mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) und zu Woche 204 (60 Wochen Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil) Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen Efavirenz (NNRTI) assoziiert sind, einschließlich der K103N-, V106V/I/M- und Y188Y/C-Substitution in der Reversen Transkriptase. Ein dritter Patient hatte bei Eintritt in die Verlängerungsphase mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil vorbestehende Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen Efavirenz (NNRTI) assoziiert sind, sowie die M184V-Substitution in der Reversen Transkriptase, die mit einer Resistenz gegen Emtricitabin assoziiert ist. Dieser Patient zeigte ein suboptimales virologisches Ansprechen und entwickelte zu Woche 180 (36 Wochen Behandlung mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) die NRTI-Resistenz assoziierten Substitutionen K65K/R, S68N und K70K/E.

Bitte beachten Sie die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu den Einzelwirkstoffen, um nähere Informationen zur Resistenzentwicklung *in vivo* bei diesen Arzneimitteln zu erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) über 144 Wochen erhielten

antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus einmal täglich Efavirenz (bitte beachten Sie hierzu auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Patienten, die die 144-wöchige Behandlung in einem der Behandlungsarme der Studie GS-01-934 abgeschlossen hatten, konnten optional in eine nicht verblindete Verlängerungsphase der Studie mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, auf nüchternen Magen eingenommen, wechseln. Es liegen Daten von 286 auf Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil umgestellten Patienten vor: 160 von ihnen waren zuvor mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil behandelt worden, die anderen 126 hatten Combivir plus Efavirenz erhalten. Bei Patienten beider initialer Behandlungsgruppen, die anschließend in der nicht verblindeten Verlängerungsphase der Studie Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhielten, wurden hohe Raten an Virussuppression aufrechterhalten. Nach 96 Wochen Behandlung mit Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil blieb die Plasmakonzentration der HIV-1-RNA bei 82 % der Patienten bei < 50 Kopien/ml; bei 85 % blieb sie bei < 400 Kopien/ml (Intention-to-Treat-Analyse (ITT); Fehlende Daten = Versagen).

Studie AI266073 war eine nicht verblindete, randomisierte klinische Studie über 48 Wochen mit HIV-infizierten Patienten zum Vergleich der Wirksamkeit von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil mit der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie aus mindestens zwei Nukleosid- oder Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) und einem Proteasehemmer oder einem nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer, jedoch nicht einer Therapie mit allen Wirkstoffen von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil). Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil wurde auf nüchternen Magen eingenommen (siehe Abschnitt 4.2). Bei den Patienten hatte zuvor noch keine andere antiretrovirale Therapie virologisch versagt, es waren keine HIV-1-Mutationen bekannt, die zu einer Resistenz gegen einen der drei Wirkstoffe von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil führen, und sie waren seit mindestens drei Monaten vor Studienbeginn virussupprimiert. Die Patienten wurden entweder auf Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil umgestellt (N=203) oder erhielten weiterhin ihre bisherige antiretrovirale Therapie (N=97). Die 48-Wochen-Daten zeigten, dass bei den Patienten, die nach der Randomisierung auf Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt wurden, hohe Raten an Virussuppression, vergleichbar mit denjenigen bei der bisherigen Therapie, aufrechterhalten blieben (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: 48-Wochen-Daten zur Wirksamkeit aus Studie AI266073, in der Patienten mit Virussuppression unter antiretroviraler Kombinationstherapie Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhielten

	Behandlungsgruppe		
Endpunkt	**Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (N=203) n/N (%)**	**Fortführung der bisherigen Therapie (N=97) n/N (%)**	**Unterschied zwischen Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil und der bisherigen Therapie (95 %-KI)**
	Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % bis 25,6 %)
F = Ausgeschlossen	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % bis 6,7 %)
F = Versagen	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % bis 9,3 %)
Modifizierte LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % bis 2,7 %)
	Patienten mit HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % bis 2,2 %)
F = Ausgeschlossen	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % bis 4,2 %)
F = Versagen	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % bis 7,9 %)

PVR (KM): Pure virologic response (reine virologische Wirksamkeit), nach der Kaplan-Meier-Methode (KM) ermittelt
F: Fehlende Daten
Modifizierte LOCF: Post-hoc-Analyse, in der Patienten, die virologisch nicht ansprachen oder auf Grund von Nebenwirkungen abbrachen, als Therapieversager zählten; für andere Abbrecher wurde die Methode LOCF (last observation carried forward) angewendet.

Bei getrennter Analyse beider Strata waren die Ansprechraten bei den Patienten im Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Arm, die vorher einen PI erhalten hatten, numerisch niedriger [PVR (Analyse der Sensitivität): 92,4 % für Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil-Patienten gegenüber 94,0 % für Patienten, die ihre bisherige Therapie fortführten (SBR-Patienten); eine Differenz (95 % KI) von -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Im früheren NNRTI-Arm betrugen die Ansprechraten 98,9 % für Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil-Patienten gegenüber 97,4 % für SBR-Patienten; eine Differenz (95 % KI) von 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Ein ähnlicher Trend war in einer Subgruppenanalyse von vorbehandelten Patienten mit HIV-1-RNA < 75 Kopien/ml bei Studienbeginn aus einer retrospektiven Kohortenstudie (Datenerhebung über einen Zeitraum von 20 Monaten, siehe Tabelle 5) zu beobachten.

Tabelle 5: Erhalt der Pure Virologic Response (reine virologische Wirksamkeit) (Kaplan-Meier % (Standardfehler) [95 %-KI]) in Woche 48 bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1-RNA < 75 Kopien/ml bei Studienbeginn, deren Therapie auf Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil umgestellt wurde, entsprechend der Art der vorherigen antiretroviralen Therapie (Kaiser-Permanente-Patientendatenbank)

Vorbehandlung mit Wirkstoffen von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (N=299)	Vorbehandlung mit NNRTI-basierter Therapie (N=104)	Vorbehandlung mit PI-basierter Therapie (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 %]

Zur Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es gibt keine klinischen Daten zu Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit virologischem Versagen nach antiretroviraler Initialtherapie oder mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion
Begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion weisen darauf hin, dass die Therapie mit Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxil im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion auch zu einer Senkung des HBV-DNA-Titers führt (Senkung um 3 $\log_{10}$ bzw. Senkung um 4 bis 5 $\log_{10}$) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Um die Pharmakokinetik von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil bei getrennter Anwendung bei HIV-infizierten Patienten zu bestimmen, wurden die separaten Darreichungsformen von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil verwendet. Die Bioäquivalenz einer Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil-Filmtablette mit der kombinierten Anwendung einer Efavirenz-600-mg-Filmtablette plus einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel plus einer Tenofovirdisoproxil-245-mg-Filmtablette (letztere entspricht 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat) nach einmaliger Anwendung bei nüchternen gesunden Probanden wurde im Rahmen der Studie GS-US-177-0105 ermittelt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Daten aus Studie GS-US-177-0105

	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofovirdisoproxil (n=45)		
Parameter	**Prüfung**	**Vergleich**	**GMR (%) (90 %-KI)**	**Prüfung**	**Vergleich**	**GMR (%) (90 %-KI)**	**Prüfung**	**Vergleich**	**GMR (%) (90 %-KI)**
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
$T_{1/2}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Prüfung: Einnahme einer einzelnen Fixkombinationstablette im Nüchternzustand
Vergleich: Efavirenz 600 mg als Einzeldosis-Tablette, 200 mg Emtricitabin als Kapsel und 300 mg Tenofovirdisoproxil als Tablette, eingenommen im Nüchternzustand
Die Angaben für Prüfung und Vergleich sind Mittelwerte (% Variationskoeffizient)
GMR = geometrisch mittlere Ratio auf Grundlage der adjustierten Mittelwerte; KI = Konfidenzintervall

Resorption
Bei HIV-infizierten Patienten wurde fünf Stunden nach Anwendung die maximale Plasmakonzentration von Efavirenz erreicht, die Steady-state-Plasmakonzentration innerhalb von 6 bis 7 Tagen. Bei 35 Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz erhielten, lag die maximale Plasmakonzentration im Steady-state (C_{max}) bei 12,9 ± 3,7 µM (29 %) (Mittelwert ± Standardabweichung SD [Variationskoeffizient CV in %]), der Mittelwert von C_{min} im Steady-state bei 5,6 ± 3,2 µM (57 %) und der AUC-Wert bei 184 ± 73 µM•h (40 %).

Emtricitabin wird rasch resorbiert; die maximale Plasmakonzentration wird 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach wiederholter oraler Anwendung von Emtricitabin bei 20 HIV-infizierten Patienten lag bei einem Dosierungsintervall von 24 Stunden die C_{max} im Steady-state bei 1,8 ± 0,7 µg/ml (Mittel ± SD) (39 % CV), die C_{min} bei 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) und die AUC bei 10,0 ± 3,1 µg•h/ml (31 %).

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tenofovirdisoproxil bei HIV-infizierten Patienten im Nüchternzustand wurde die maximale Tenofovir-Konzentration innerhalb einer Stunde erreicht, die C_{max} und die AUC (Mittelwert ± SD) (% CV) betrugen 296 ± 90 ng/ml (30 %) und 2.287 ± 685 ng•h/ml (30 %). Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofovirdisoproxil betrug nach Einnahme im Nüchternzustand rund 25 %.

Nahrungseffekte
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist nicht in Verbindung mit der Aufnahme von Nahrungsmitteln untersucht worden.

Nach Anwendung von Efavirenz-Kapseln in Verbindung mit einer fettreichen Mahlzeit stiegen die mittleren AUC- und C_{max}-Werte von Efavirenz um 28 % bzw. 79 % im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand an. Die Einnahme von Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin zu einer fettreichen oder einer leichten Mahlzeit bewirkte im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen einen Anstieg der mittleren AUC von Tenofovir um 43,6 % bzw. 40,5 % sowie einen Anstieg der C_{max} um 16 % bzw. 13,5 %, wobei die Emtricitabin-Exposition unverändert blieb.

Es wird empfohlen, dass Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf nüchternen Magen eingenommen wird, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu erhöhten Efavirenz-Konzentrationen und damit zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Es ist anzunehmen, dass die Exposition gegenüber Tenofovir (AUC) nach Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf nüchternen Magen um rund 30 % geringer ist als nach Einnahme von Tenofovirdisoproxil mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.1).

Verteilung
Efavirenz wird stark (> 99 %) an menschliche Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden.

Die *In-vitro*-Bindung von Emtricitabin an Plasmaproteine beim Menschen liegt im Konzentrationsbereich von 0,02 bis 200 µg/ml konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Nach intravenöser Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Emtricitabin bei ungefähr 1,4 l/kg. Nach oraler Anwendung wird Emtricitabin breit im gesamten Körper verteilt. Die mittlere Ratio von Plasma- zu Blutkonzentration betrug rund 1,0; die mittlere Ratio von Sperma- zu Plasmakonzentration ungefähr 4,0.

Die *In-vitro*-Bindung von Tenofovir an Plasma- oder Serumprotein beim Menschen betrug in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25 µg/ml weniger als 0,7 % (Plasmaproteine) bzw. 7,2 % (Serumproteine). Nach intravenöser Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Tenofovir bei ungefähr 800 ml/kg. Nach oraler Anwendung wird Tenofovir breit im gesamten Körper verteilt.

Biotransformation
Humanstudien und *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Efavirenz hauptsächlich durch das CYP-System zu hydroxylierten Metaboliten verstoffwechselt wird, mit anschließender Glukuronidierung dieser hydroxylierten Metaboliten. Diese Metaboliten sind im Wesentlichen gegen HIV-1 inaktiv. Die *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2B6 die wichtigsten für den Abbau von Efavirenz verantwortlichen Isozyme sind und dass der Wirkstoff die CYP-Isozyme 2C9, 2C19 und 3A4 hemmt. In *In-vitro*-Studien hemmte Efavirenz CYP2E1 nicht. CYP2D6 und CYP1A2 hemmte es nur bei Konzentrationen, die weit über den in klinischer Anwendung erreichten Konzentrationen lagen.

Bei Patienten mit homozygoter G516T-Variante des Isozyms CYP2B6 kann die Efavirenz-Konzentration im Plasma erhöht sein. Die klinische Bedeutung dieser Assoziation ist nicht bekannt, jedoch ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, dass die Häufigkeit und Schwere Efavirenz-assoziierter unerwünschter Ereignisse zunimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass Efavirenz durch Induktion von CYP3A4 und CYP2B6 seinen eigenen Metabolismus induziert, was für einige Patienten klinisch relevant sein kann. Bei nicht-infizierten Probanden führten Mehrfachdosen von 200 bis 400 mg/Tag über 10 Tage zu einer geringeren Akkumulation als erwartet (um 22 % bis 42 % niedriger) und zu einer kürzeren terminalen Halbwertzeit von 40 bis 55 Stunden (Halbwertzeit der Einzeldosis 52 bis 76 Stunden). Es konnte auch gezeigt werden, dass Efavirenz UGT1A1 induziert. Die Exposition von Raltegravir (ein UGT1A1-Substrat) wird durch die Anwesenheit von Efavirenz vermindert (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 1). Obgleich *In-vitro*-Daten darauf hinweisen, dass Efavirenz CYP2C9 und CYP2C19 hemmt, gibt es sich widersprechende Berichte über erhöhte oder erniedrigte Konzentrationen von Substraten dieser Enzyme bei

gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz *in vivo*. Der Gesamteffekt der gleichzeitigen Anwendung ist unklar.

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glukuronsäure zum 2'-O-Glukuronid (ca. 4 % der Dosis). *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofovirdisoproxil noch Tenofovir Substrate für CYP-Enzyme sind. Weder Emtricitabin noch Tenofovir hemmten *in vitro* die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP-Isozyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glukuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglukuronyl-Transferase.

Elimination
Efavirenz besitzt eine relativ lange terminale Halbwertzeit von mindestens 52 Stunden nach Einzeldosen (siehe auch die oben dargestellten Ergebnisse der Bioäquivalenzstudie) und 40 bis 55 Stunden nach Mehrfachdosen. Ungefähr 14 bis 34 % der radioaktiv markierten Efavirenz-Dosis wurden im Harn wiedergefunden und weniger als 1 % der Dosis wurde im Harn als unverändertes Efavirenz ausgeschieden.

Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertzeit von Emtricitabin bei ca. 10 Stunden. Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min.

Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertzeit von Tenofovir bei etwa 12 bis 18 Stunden. Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch ein aktives tubuläres Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70 bis 80 % der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die scheinbare Clearance von Tenofovir betrug im Durchschnitt 307 ml/min.

Die renale Clearance betrug schätzungsweise ca. 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovir bei älteren Patienten (im Alter von über 65 Jahren) durchgeführt.

Geschlecht
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin und Tenofovir bei männlichen und weiblichen Patienten sind vergleichbar. Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass Frauen gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden.

Ethnische Zugehörigkeit
Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass asiatische und von den pazifischen Inseln stammende Patienten gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden.

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil bei Kleinkindern und Kindern im Alter von unter 18 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil nach gleichzeitiger Anwendung der separaten Darreichungsformen oder nach Einnahme von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei HIV-infizierten Patienten mit einer Nierenfunktions-störung wurden nicht geprüft.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin 200 mg oder Tenofovirdisoproxil 245 mg wurden nach einmaliger Anwendung der Einzelpräparate bei nicht HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand des Ausgangswerts der Kreatinin-Clearance bestimmt (normale Nierenfunktion bei Kreatinin-Clearance > 80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 50 bis 79 ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 30 bis 49 ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 10 bis 29 ml/min).

Die mittlere Exposition (% CV) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 µg•h/ml (25 %) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 20 µg•h/ml (6 %) bei Patienten mit einer leichten, auf 25 µg•h/ml (23 %) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktions-störung und auf 34 µg•h/ml (6 %) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Die mittlere Exposition (% CV) gegenüber Tenofovir stieg von 2.185 ng•h/ml (12 %) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 3.064 ng•h/ml (30 %) bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 ng•h/ml (42 %) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 ng•h/ml (45 %) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) kam es zwischen zwei Dialysebehandlungen zu einem ausgeprägten Anstieg der Emtricitabin-Exposition über 72 Stunden auf 53 µg•h/ml (19 %) und

der Tenofovir-Exposition über 48 Stunden auf 42.857 ng•h/ml (29 %).

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1 % der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Efavirenz-Exposition ist daher wahrscheinlich sehr gering.
Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe eine Anpassung des Dosisintervalls von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurden nicht bei HIV-infizierten Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und wird nicht bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. In einer Studie mit einer Einzeldosis von Efavirenz war die Halbwertzeit bei dem einzigen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Klasse C nach Child-Pugh-Turcotte) verdoppelt, was auf die Möglichkeit einer deutlich vermehrten Anreicherung hindeutete. Eine Studie mit Mehrfachgabe von Efavirenz zeigte keine relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Klasse A nach Child-Pugh-Turcotte) im Vergleich zur Kontrolle. Die Daten reichten nicht aus, um zu bestimmen, ob eine mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Klasse B oder C nach Child-Pugh-Turcotte) die Pharmakokinetik von Efavirenz beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei nicht-HBV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht. Im Allgemeinen entsprach die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten.

Tenofovirdisoproxil wurde als Einzeldosis von 245 mg bei nicht-HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (Definition gemäß CPT-Klassifikation) angewendet. Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung für Tenofovirdisoproxil erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Efavirenz: Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Efavirenz lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe erhielten Cynomolgus-Affen mindestens 1 Jahr lang Efavirenz in einer Dosis, die zu mittleren AUC-Werten führte, die etwa um das 2-Fache über den Werten lagen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis erreicht werden. Es wurden Gallengangshyperplasien beobachtet, die sich nach Beendigung der Behandlung zurückbildeten. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die Efavirenz für mindestens 1 Jahr in einer Dosis erhielten, die zu 4- bis 13-fach höheren Plasma-AUC-Werten führte, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten.

In konventionellen Genotoxizitätstests war Efavirenz weder mutagen noch klastogen. Studien zum kanzerogenen Potential zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, jedoch nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potentielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt. Studien zum kanzerogenen Potential an männlichen Mäusen sowie männlichen und weiblichen Ratten waren negativ.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten eine erhöhte fetale Resorption bei Ratten. Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet. Allerdings wurden bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Cynomolgus-Affen nach Dosen, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, Fehlbildungen beobachtet. Anenzephalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet.

Emtricitabin: Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tenofovirdisoproxil: Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Tenofovirdisoproxil lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über dem oder im humantherapeutischen Bereich, die als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5-fachen Exposition von jugendlichen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (≥ der 40-fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin.

Genotoxizitätsstudien zeigten positive Ergebnisse im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Assay, keine eindeutigen Ergebnisse bei einem der Stämme, die im Ames-Test verwendet wurden, und schwach positive Ergebnisse bei einem UDS-Test an primären Ratten-Hepatozyten. Jedoch war das Ergebnis in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test am Knochenmark von Mäusen negativ.

Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen bei oraler Gabe zeigten nur eine geringe Inzidenz von Duodenal-Tumoren bei extrem hohen Dosen an Mäusen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen relevant ist.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In peri-/postnatalen Studien mit Tenofovirdisoproxil allerdings waren in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

Kombination von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil: In einmonatigen oder kürzeren Studien zur Genotoxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe der Kombination dieser beiden Wirkstoffe wurden keine vermehrten toxischen Effekte im Vergleich zu Studien mit den einzelnen Wirkstoffen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose (Substitutionsgrad 2,0 - 4,1)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Tablettenfilm:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum (E553b)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 oder 90 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:
Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und Umkartons, die 90 [(3 Flaschen mit jeweils 30) oder (1 Flasche mit 90)] Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202272.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26.09.2019

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig