ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenzu (*efavirenzum*), 200 mg emtrycytabiny (*emtricitabinum*) i 245 mg dizoproksylu tenofowiru (*tenofovirum disoproxilum*) (w postaci bursztynianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Tabletki powlekane są jasnopomarańczoworóżowymi, owalnymi, obustronnie wypukłymi tabletkami powlekanymi ze ściętymi krawędziami. Wymiary tabletki: 20 x 11 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jest złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir. Wskazany jest w leczeniu osób dorosłych, w wieku 18 lat i starszych, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), u których doszło do zmniejszenia wiremii do poziomu RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po stosowaniu dotychczasowej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej przez ponad 3 miesiące. Przed rozpoczęciem pierwszego schematu terapii przeciwretrowirusowej należy upewnić się, że u pacjenta nie było niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na jakiekolwiek wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe oraz nie stwierdzono zakażenia ukrytymi szczepami wirusa z mutacjami powodującymi znaczącą oporność na którykolwiek z trzech składników produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wykazanie korzyści z zastosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir oparto głównie na wynikach badania klinicznego trwającego 48 tygodni, w którym pacjentom ze stabilnym zmniejszeniem wiremii, zamieniono skojarzoną terapię przeciwretrowirusową na produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir (patrz punkt 5.1). Obecnie brak danych z badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych wcześniej intensywnie.

Brak danych potwierdzających stosowanie połączenia efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka to jedna tabletka zażywana doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

Zaleca się przyjmowanie produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na czczo, ponieważ pokarm może powodować zwiększone narażenie na efawirenz, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W celu poprawy tolerancji efawirenzu, ze względu na działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, zaleca się przyjmowanie dawki przed snem (patrz punkt 4.8).

Przewiduje się, że narażenie na tenofowir (AUC) będzie o około 30% mniejsze po podaniu produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl na czczo niż po podaniu podczas posiłku pojedynczego składnika, dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące klinicznego znaczenia zmniejszonego narażenia farmakokinetycznego na lek. U pacjentów ze zmniejszeniem wiremii można się spodziewać, że znaczenie kliniczne tego zjawiska będzie ograniczone (patrz punkt 5.1).

Gdy wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Jeśli przerywa się leczenie produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, należy uwzględnić długi okres półtrwania efawirenzu (patrz punkt 5.2) oraz długi wewnątrzkomórkowy okres półtrwania emtrycytabiny i tenofowiru. Ze względu na występujące wśród pacjentów zróżnicowanie tych parametrów oraz kwestie dotyczące rozwoju oporności, należy zapoznać się z wytycznymi leczenia HIV, również biorąc pod uwagę powód przerwania podawania.

Modyfikacja dawki leku: jeśli u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej jednocześnie stosuje się produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl oraz produkt leczniczy zawierający ryfampicynę, można rozważyć podawanie dodatkowej dawki efawirenzu, wynoszącej 200 mg na dobę (dawka całkowita 800 mg) (patrz punkt 4.5).

<u>Szczególne populacje pacjentów</u>

Osoby w podeszłym wieku
Należy zachować ostrożność, podając produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pacjentom w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCl < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja przerwy między podaniem dawki emtrycytabiny a podaniem dawki

dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z lekką chorobą wątroby (grupa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a, CPT) można leczyć zwykle zalecaną dawką produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pacjentów należy uważnie obserwować ze względu na objawy niepożądane, szczególnie zależne od efawirenzu objawy dotyczące układu nerwowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jeśli przerwie się podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl pacjentom zakażonym równocześnie HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV), należy ich ściśle kontrolować w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka należy połykać w całości popijając wodą, raz na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (grupa C w skali CPT) (patrz punkt 5.2).

Równoczesne podawanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, midazolamu, triazolamu, pimozydu, beprydylu lub alkaloidów sporyszu (na przykład ergotaminy, dihydroergotaminy, ergonowiny i metyloergonowiny). Efawirenz konkuruje z nimi o cytochrom P450 (CYP) 3A4, co mogłoby powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu objawów niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużającego się działania uspokajającego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie z elbaswirem/grazoprewirem ze względu na oczekiwane znaczne zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu. Działanie to wynika z indukcji CYP3A4 lub P-gp przez efawirenz i może spowodować utratę działania leczniczego elbaswiru/grazoprewiru (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie worykonazolu. Efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenzu w osoczu. Ponieważ produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jest skojarzeniem ustalonych dawek, dlatego nie jest możliwa modyfikacja dawki efawirenzu (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia się stężenia efawirenzu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

Podawanie pacjentom z:
- stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym nagłym zgonem lub wrodzonym wydłużeniem odstępu

QTc w elektrokardiogramach lub z jakimkolwiek innym stanem klinicznym, który wydłuża odstęp QTc.
- stwierdzoną w wywiadzie objawową arytmią lub klinicznie istotną bradykardią, lub zastoinową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory.
- ciężkimi zaburzeniami równowagi elektrolitowej, np. hipokaliemia lub hipomagnezemia.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc (działanie proarytmiczne).
Do takich produktów leczniczych należą:
- leki przeciwarytmiczne klasy IA i III,
- leki neuroleptyczne, leki przeciwdepresyjne,
- niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących grup: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cyzapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,
- metadon (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi te same substancje czynne: emtrycytabinę lub tenofowir dizoproksyl. Produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi efawirenz, o ile nie jest to niezbędne w celu modyfikacji dawki leku, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Ze względu na podobieństwa z emtrycytabiną, produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy stosować jednocześnie z dipiwoksylem adefowiru ani z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

Równoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i sofosbuwiru oraz welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru nie jest zalecane, ponieważ po równoczesnym podawaniu z efawirenzem może nastąpić zmniejszenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu, co prowadzi do ograniczenia działania leczniczego sofosbuwiru i welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.5).

Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zawierajacego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wyciągów z miłorzębu dwuklapowego *(Ginkgo biloba)* (patrz punkt 4.5).

Zmiana leczenia z przeciwretrowirusowego inhibitora proteazy (ang. protease inhibitor, PI)

Obecnie dostępne dane wskazują na następującą tendencję, że u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwretrowirusowemu inhibitorami proteazy zmiana na produkt leczniczy zawierający efawirenz,

emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl może prowadzić do osłabienia reakcji na leczenie (patrz punkt 5.1). U pacjentów tych należy uważnie kontrolować, czy nie zwiększa się miano wirusa oraz obserwować ich pod względem objawów niepożądanych, ponieważ profil bezpieczeństwa efawirenzu różni się od profilu inhibitorów proteazy.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl lub inne leki przeciwretrowirusowe nadal mogą występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami związanymi z HIV.

Wpływ pokarmu

Podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z pokarmem może zwiększać narażenie na efawirenz (patrz punkt 5.2) i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę, tenofowir dizoproksyl na czczo, najlepiej przed snem.

Choroby wątroby

Nie ustalono farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na znaczny udział układu CYP w metabolizmie efawirenzu, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl pacjentom z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów tych należy uważnie obserwować w celu wykrycia objawów niepożądanych efawirenzu, szczególnie ze strony układu nerwowego. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne w celu określenia nasilenia choroby wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeżeli stwierdza się pogorszenie w przebiegu choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy do wartości przewyższających 5-krotnie górną granicę wartości prawidłowych, należy rozważyć stosunek korzyści z kontynuowania leczenia produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl do ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mają działanie toksyczne na wątrobę, zaleca się również badania kontrolne enzymów wątrobowych.

Zdarzenia wątrobowe
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano kilka przypadków niewydolności wątroby, występującej u pacjentów, u których nie notowano uprzednio ani zaburzeń czynności wątroby, ani możliwych do stwierdzenia czynników ryzyka (patrz punkt 4.8). U każdego pacjenta należy uwzględnić kontrolowanie enzymów wątrobowych, niezależnie od odnotowanych wcześniej zaburzeń czynności wątroby ani innych czynników ryzyka.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV)
Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawani CART, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu objawów niepożądanych ze strony wątroby.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

Jeśli równocześnie stosuje się leki przeciwwirusowe w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostały ustalone. W badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina i tenofowir, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu, wykazywały działanie przeciw HBV (patrz punkt 5.1). Z ograniczonego doświadczenia klinicznego wynika, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowir działają przeciwko HBV, kiedy stosowane są w celu opanowania zakażenia HIV w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej. Zaprzestanie leczenia produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Jeśli pacjent zakażony równocześnie HIV i HBV zaprzestaje leczenia produktem leczniczym zawierajacym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, należy ściśle kontrolować zarówno jego stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych, przez co najmniej 4 miesiące po odstawieniu produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. W razie konieczności należy ponownie zastosować leczenie przeciw HBV. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby występujące po zakończeniu leczenia może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Wydłużenie QTc

Obserwowano wydłużenie odstępu QTc podczas stosowania efawirenzu (patrz punkty 4.5 i 5.1). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii typu *torsade de pointes* lub otrzymujących produkty lecznicze o znanym potencjale wywoływania *torsade de pointes* należy rozważyć zastosowanie produktów alternatywnych do produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl.

Objawy psychiczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz zanotowano objawy niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Wydaje się, że pacjenci, u których w wywiadzie występowały choroby psychiczne, są bardziej narażeni na ciężkie działania niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Zwłaszcza ciężka depresja występowała dużo częściej u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli depresję. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężką depresję, zgony w wyniku samobójstwa, omamy, zachowania przypominające psychozy oraz katatonię. Należy poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy takie objawy mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenzu. Jeśli tak, to należy określić, czy ryzyko dalszego stosowania leku przeważa nad korzyściami z leczenia (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu nerwowego

W badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce dobowej 600 mg opisywano często m.in. takie działania niepożądane, jak: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i niezwykłe sny. Zawroty głowy były opisywane również w badaniach klinicznych nad

emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowirem. Ból głowy odnotowano w badaniach klinicznych nad emtrycytabiną (patrz punkt 4.8). Objawy ze strony układu nerwowego, związane z efawirenzem, zwykle rozpoczynały się w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2-4 tygodniach. Należy poinformować pacjenta, że gdyby takie działania niepożądane wystąpiły, jest prawdopodobne, że ustąpią w trakcie dalszego stosowania leku oraz że takie objawy nie zwiastują rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

Drgawki

U pacjentów przyjmujących efawirenz rzadko obserwowano drgawki; zazwyczaj byli to pacjenci, u których już wcześniej występowały napady drgawek. U pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwdrgawkowe produkty lecznicze, metabolizowane głównie w wątrobie, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital, może być konieczne okresowe kontrolowanie stężenia tych substancji w osoczu. W badaniu dotyczącym interakcji między produktami leczniczymi, podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i efawirenzu zmniejszało się stężenie karbamazepiny w osoczu (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność, jeżeli u pacjenta występowały wcześniej drgawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, czego nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy unikać podawania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i leków o działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydów, amfoterycyny B, foskarnetu, gancyklowiru, pentamidyny, wankomycyny, cydofowiru, interleukiny-2), należy co tydzień kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w praktyce klinicznej obserwowano niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również kontrolowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości, konieczne jest częstsze kontrolowanie czynności nerek.

Jeżeli u któregoś pacjenta otrzymującego produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub jeśli klirens kreatyniny zmniejszył się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 Zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Ponieważ produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jest produktem złożonym i przerwy

pomiędzy kolejnymi dawkami poszczególnych składników nie mogą być zmienione, leczenie produktem leczniczym zawierajacym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl należy przerwać, jeśli u pacjenta potwierdzono, że klirens kreatyniny < 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Przerwanie leczenia produktem leczniczym zawierajacym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny. Jeżeli wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu leczniczego zawierajacego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl lub gdy konieczna jest modyfikacja dawkowania, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl.

Wpływ na kości

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego (GS-99-903) z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano tenofowir dizoproksyl ze stawudyną, stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem. W obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD) biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kośćca były znacząco większe w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowir. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe. Jednakże w tym badaniu po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowe kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na wysokie ryzyko złamań.

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD).

W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Reakcje skórne

Podczas stosowania produktów zawierających poszczególne składniki efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl opisywano występowanie lekkiej lub średnio nasilonej wysypki. Wysypka związana z podawaniem efawirenzu zwykle ustępowała podczas kontynuacji leczenia. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem opisano występowanie ciężkiej wysypki połączonej z tworzeniem się pęcherzy, wilgotnym złuszczaniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń (patrz punkt 4.8). Częstość występowania rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona wynosiła około 0,1%. Produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl należy odstawić, jeśli pojawi się u pacjenta ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczaniem naskórka,

zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Zgromadzone doświadczenia związane ze stosowaniem efawirenzu u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należącymi do grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), są ograniczone. Produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, u których wystąpiły zagrażające życiu odczyny skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona) podczas leczenia nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia mitochondrialne po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Pacjenci z ukrytymi mutacjami HIV-1
Należy unikać podawania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizproksyl pacjentom zakażonym HIV-1 z ukrytą mutacją K65R, M184V/I lub K103N (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań z produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności wątroby lub nerek, dlatego też należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce,to znaczy produkt leczniczy uważa się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, każde interakcje zidentyfikowane dla tych substancji (efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl) mogą go dotyczyć. Badania dotyczące interakcji z tymi substancjami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu złożonego zawierającego efavirenz, emtricitabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami zawierającymi składniki: emtrycytabinę lub dizoproksyl tenofowir. Produktu leczniczego zawierającego efavirenz, emtricitabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi efawirenz, o ile nie jest to niezbędne w celu modyfikacji dawki leku, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Produktu leczniczego zawierającego efavirenz, emtricitabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna, ze względu na podobieństwo z emtrycytabiną. Produktu leczniczego zawierającego efavirenz, emtricitabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy podawać jednocześnie z dipiwoksylem adefowiru ani z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

W warunkach *in vivo* efawirenz jest induktorem enzymów CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów, ich stężenia w osoczu krwi mogą być zmniejszone. Efawirenz może być induktorem enzymów CYP2C19 i CYP2C9; jednak w warunkach *in vitro* obserwowano również hamowanie, a wynik netto jednoczesnego stosowania z substratami tych enzymów nie jest wyjaśniony (patrz punkt 5.2).

Narażenie na efawirenz może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi (np. rytonawirem) lub pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym), hamującymi aktywność CYP3A4 lub CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z miłorzębu dwuklapowego *(Ginkgo biloba)* i ziele dziurawca), które indukują te enzymy, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia efawirenzu w osoczu. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wyciągów z miłorzębu dwuklapowego

(Ginkgo biloba) (patrz punkt 4.4).

Badania *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetycznych interakcji wskazują, że możliwość wystąpienia interakcji emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru z innymi produktami leczniczymi, zachodzących za pośrednictwem CYP, jest mała.

Interakcja z testem kanabinolowym

Efawirenz nie wiąże się z receptorami kanabinolowymi. W związku z badaniami przesiewowymi u osób niezakażonych i pacjentów zakażonych HIV, przyjmujących efawirenz zgłaszano fałszywie dodatnie wyniki testu wykrywającego kanabinol w moczu. W takich przypadkach zaleca się przeprowadzenie potwierdzającego testu bardziej specyficzną metodą, taką jak chromatografia gazowa lub spektrometria masowa.

Przeciwwskazane równoczesne stosowanie

Produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizproksyl nie można stosować jednocześnie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż hamowanie ich metabolizmu może prowadzić do wystąpienia ciężkich zdarzeń zagrażających życiu (patrz punkt 4.3).

Elbaswir/grazoprewir
Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z elbaswirem/grazoprewirem, ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir (patrz punkt 4.3 i Tabela 1).

Worykonazol
Jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenzu i worykonazolu jest przeciwwskazane. Ponieważ produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jest produktem złożonym, nie ma możliwości zmiany dawkowania samego efawirenzu; dlatego worykonazolu i produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3 i tabela 1).

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)
Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl oraz ziela dziurawca lub preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca. Stężenie efawirenzu w osoczu może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania ziela dziurawca, z powodu indukcji przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących produkty lecznicze i (lub) białek transportujących. Jeśli pacjent już przyjmuje ziele dziurawca, należy je odstawić, sprawdzić poziom wiremii i, jeśli to możliwe, stężenie efawirenzu. Stężenie efawirenzu może zwiększyć się po odstawieniu ziela dziurawca. Działanie indukujące ziela dziurawca może utrzymywać się przez przynajmniej 2 tygodnie po zakończeniu jego stosowania (patrz punkt 4.3).

Metamizol
Jednoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i metamizolu, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może spowodować zmniejszenie stężenia efawirenzu w osoczu i potencjalne zmniejszenie skuteczności klinicznej. W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania metamizolu i efawirenzu; należy w odpowiedni sposób monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie substancji czynnej.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT
Przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują

wydłużenie odstępu QTc lub mogą prowadzić do wystąpienia arytmii typu *torsade de pointes*, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących grup: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol), cyzapryd, flekainid, niektóre leki przeciwmalaryczne i metadon (patrz punkt 4.3).

Niezalecane równoczesne stosowanie

Atazanawir i rytonawir
Brak wystarczających danych w celu ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania atazanawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania atanazawiru ani rytonawiru z produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (patrz tabela 1).

Dydanozyna
Nie jest zalecane jednoczesne podawanie dydanozyny z produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (patrz tabela 1).

Sofosbuwir i welpataswir oraz sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir
Nie zaleca się jednoczesnego podawania sofosbuwiru i welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru z produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

Produkty lecznicze eliminowane przez nerki
Ponieważ eliminacja emtrycytabiny i tenonofowiru z organizmu zachodzi głównie przez nerki, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z produktami leczniczymi powodującymi ograniczenie czynności nerek lub konkurującymi z nimi w procesie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych (np. cydofowir) może spowodować podwyższenie w surowicy stężeń emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie stosowanych leków.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Przykłady niektórych z nich, to między innymi: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir czy interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Prazykwantel
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z prazykwantelem ze względu na istotne zmniejszenie stężenia prazykwantelu w osoczu z ryzykiem niepowodzenia leczenia z powodu zwiększonego przez efawirenz metabolizmu wątrobowego. Jeśli stosowanie skojarzenia jest konieczne, należy rozważyć zwiększenie dawki prazykwantelu.

Inne interakcje

W tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje między produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako "↑", zmniejszenie stężenia jako "↓", brak zmiany stężenia jako "↔", dawkowanie dwa razy na dobę jako "2 x d", raz na dobę jako "1 x d" i co 8 godzin jako "co 8 godz."). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir lub jego poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	**Wpływ na stężenia substancji czynnych Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)**
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Jednoczesne podawanie atazanawiru i rytonawiru z tenofowirem powodowało zwiększenie narażenia na tenofowir. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru i rytonawiru oraz produktu leczniczego zawierającego efawirenz/ emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl nie jest zalecane.
Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)	Atazanawir (*pm – po południu*): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51	
Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d./200 mg 1 × d./ 600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)	Atazanawir (*pm – po południu*): AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * W porównaniu z atazanawirem 300 mg podawanym z rytonawirem 100 mg 1 × d. wieczorem bez efawirenzu. Zmniejszenie wartości C_{min} atazanawiru może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność atazanawiru. ** W oparciu o dotychczasowe dane porównawcze. Jednoczesne podawanie efawirenzu z atazanawirem i rytonawirem nie jest zalecanie.	
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir, rytonawir, efawirenz (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.) *dawki mniejsze niż zalecane; podobnych obserwacji oczekuje się po podaniu z zalecanymi dawkami.	Darunawir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (hamowanie CYP3A4)	Stosowanie produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem 800 mg i 100 mg raz na dobę może prowadzić do mniejszego niż optymalne C_{min} darunawiru. Jeśli stosuje się produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu
Darunawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Darunawir: AUC: ↔	

(300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.) *dawki mniejsze niż zalecane	C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	z darunawirem i rytonawirem, należy stosować darunawir i rytonawir w schemacie leczenia 600 mg i 100 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru i rytonawiru w skojarzeniuproduktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl. Patrz poniżej – rytonawir. Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, szczególnie u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi, chorobami nerek lub przyjmujących środki toksyczne dla nerek.
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Z powodu różnic w szlakach wydalania, interakcje nie są przewidywane.	
Fosamprenawir, rytonawir, efawirenz (700 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.	Produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i produkt leczniczy zawierający fosamprenawir z rytonawirem można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawek. Patrz rytonawir poniżej.
Fosamprenawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fosamprenawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Indynawir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indynawir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Podobne zmniejszenie narażenia na indynawir obserwowano podczas podawania indynawiru 1 000 mg co 8 godz. skojarzonego z efawirenzem 600 mg 1 × d (indukcja CYP3A4). Jednoczesne stosowanie efawirenzu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania indynawiru podczas podawania produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl. Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszonego stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę podczas wyboru schematu leczenia zawierającego zarówno efawirenz, składnik produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, jak i indynawir.
Indynawir, emtrycytabina (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indynawir, dizoproksyl tenofowir (800 mg co 8 godz., 245 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące

(400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.	dawkowania lopinawiru i rytonawiru podczas podawania z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl. Jednoczesne stosowanie lopinawiru i rytonawiru i produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksylu nie jest zalecane.
Lopinawir, rytonawir w miękkich kapsułkach lub roztworze do podawania doustnego, efawirenz Lopinawir, rytonawir w tabletkach, efawirenz (400 mg, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.) (500 mg, 125 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Znaczące zmniejszenie ekspozycji na lopinawir powodujące konieczność zmiany dawkowania lopinawiru i rytonawiru. Podczas jednoczesnego stosowania efawirenzu z dwoma lekami z grupy NRTI - lopinawirem i rytonawirem (kapsułki miękkie) w dawkach 533 mg i 133 mg dwa razy na dobę, uzyskiwano podobne stężenie lopinawiru w osoczu jak po podaniu lopinawiru i rytonawiru (kapsułki miękkie) w dawkach 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenzu (dane archiwalne). Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40% Stężenia lopinawiru: podobne jak podczas podawania lopinawiru z rytonawirem 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenzu. Konieczna jest modyfikacja dawki podczas podawania lopinawiru z rytonawirem i efawirenzem. Jednoczesne stosowanie efawirenzu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz poniżej punkt dotyczący rytonawiru.	
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rytonawir, efawirenz (500 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczór AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczór C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) Wieczór C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) (hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP) Jeśli efawirenz był podawany jednocześnie z rytonawirem w dawce wynoszącej 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, takie skojarzenie nie było dobrze tolerowane (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych). Nie są	Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 600 mg i produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl nie jest zalecane. Podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl z rytonawirem w małej dawce należy uwzględnić możliwość częstszego występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu z powodu możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych

	dostępne wystarczające dane dotyczące tolerancji efawirenzu podawanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg, raz lub dwa razy na dobę).	
Rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sakwinawir, rytonawir, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednoczesne stosowanie efawirenzu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz powyżej punkt dotyczący rytonawiru.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania sakwinawiru i rytonawiru podczas podawania z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl. Jednoczesne stosowanie sakwinawiru i rytonawiru oraz produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl nie jest zalecane. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteaz nie jest zalecane.
Sakwinawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po podaniu dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z rytonawirem wzmocnionym sekwinawirem.	
Sakwinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Antagoniści CCR5		
Marawirok, efawirenz (100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenzu, nie przewiduje się żadnego działania.	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego marawiroku.
Marawirok, dizoproksyl tenofowir (300 mg 2 × d./245 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Nie mierzono stężeń tenofowiru, nie przewiduje się żadnego działania.	
Marawirok, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Inhibitory transferu łańcuchów integraz		
Raltegrawir, efawirenz (400 mg jednorazowo, -)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (Indukcja UGT1A1)	Produkt leczniczy zawierajacy efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i produkt leczniczy zawierający raltegrawir można stosować w skojarzeniu bez konieczności modyfikacji dawki.
Raltegrawir, dizoproksyl tenofowir (400 mg 2× d., -)	Raltegrawir: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) Tenofowir: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Raltegrawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
NRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z zastosowaniem efawirenzu i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) innych niż lamiwudyna, zydowudyna i dizoproksyl tenofoworu. Nie wykryto i nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ szlaki metaboliczne nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i efawirenzu są różne i jest mało prawdopodobne, aby związki te konkurowały o te same enzymy metaboliczne czy drogi eliminacji.	Z powodu podobieństw pomiędzy lamiwudyną i emtrycytabiną, składnikiem produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, tego produktu leczniczego nie należy podawać z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
NNRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Stosowanie dwóch leków z grupy NNRTI nie wykazało korzystnego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.
Dydanozyna, dizoproksyl tenofowir	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl z dydanozyną nie jest zalecane. Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Dydanozyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Elbaswir/grazoprewir + efawirenz	Elbaswir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na elbaswir) Grazoprewir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na grazoprewir) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl z elbaswirem/grazoprewirem, ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir. Utrata taka wynika ze znacznego zmniejszenia stężenia elbaswiru/grazoprewiru w osoczu spowodowanego przez indukcję CYP3A4 lub P-gp. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego elbaswiru/grazoprewiru.
Glekaprewir, pibrentaswir, efawirenz	*Oczekiwane:* Glekaprewir: ↓ Pibrentaswir: ↓	Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem, który jest składnikiem produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, może znacznie zmniejszyć stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia działania leczniczego. Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z produktem leczniczym zawierajacym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl nie jest zalecane. Dodatkowe informacje, patrz druki informacyjne produktu leczniczego zawierającego glekaprewir/pibrentaswir.
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS 3310071[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

	C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)	
Sofosbuwir i welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Welpataswir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i sofosbuwiru oraz welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru /woksylaprewiru może powodować obniżenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl z sofobuwirem i welpataswirem lub sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir /woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg 1 x d) oraz Efawirenz/emtrycytabina/ dizoproksyl tenofowiru (600 mg/200 mg/245 mg 1 x d)	Zbadano tylko interakcję z sofosbuwirem/welpataswirem. *Oczekiwane*: Woksylaprewir:↓	
Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS 3310071[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i sofosbuwir można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.

	Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔	
Antybiotyki		
Klarytromycyna, efawirenz (500 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Nie jest znane znaczenie kliniczne zmian stężeń klarytromycyny w osoczu. Można rozważyć zastosowanie leków alternatywnych względem klarytromycyny (np. azytromycyny). Nie przeprowadzono badań dotyczących innych antybiotyków makrolidowych, takich jak erytromycyna, w skojarzeniu z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl.
Klarytromycyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Klarytromycyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna, efawirenz (300 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)	Jeśli jednocześnie stosuje się produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, należy zwiększyć dobową dawkę ryfabutyny o 50%. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, należy rozważyć podwojenie jej dawki. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2).
Ryfabutyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfabutyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfampicyna, efawirenz (600 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)	Podając pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z ryfampicyną, dodatkowe 200 mg/dobę (łącznie 800 mg) efawirenzu może spowodować podobne narażenie na lek, jak dobowa dawka 600 mg efawirenzu, przyjmowana bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawki należy
Ryfampicyna, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ryfampicyna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Ryfampicyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

		uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się modyfikacji dawki ryfampicyny podczas jednoczesnego podawania z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl.
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itrakonazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ponieważ nie można zalecić ściśle określonej dawki, podczas stosowania produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl jednocześnie z itrakonazolem należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwgrzybiczego.
Itrakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Itrakonazol, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Pozakonazol, efawirenz (-/400 mg 1 × d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (indukcja UDP-G)	Należy unikać podawania pozakonazolu w skojarzeniu z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, chyba, że korzyść dla pacjenta przeważa nad ryzykiem.
Pozakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Pozakonazol, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, efawirenz (200 mg 2 × d./, 400 mg 1 × d.)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych) Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie efawirenzu i worykonazolu w standardowych dawkach (patrz punkt 4.3).	Produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl jest produktem złożonym zawierającym stałe dawki składników, z tego względu zmiana dawki efawirenzu nie jest możliwa. Dlatego nie można jednocześnie stosować worykonazolu i produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl.
Worykonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwmalaryczne		
Artemeter, lumefantryna, efawirenz (tabletka 20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 doby;	Artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania peoduktu leczniczego

600 mg 1 × d.)	Dihydroartemizynina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (indukcja CYP3A4)	zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i tabletek zawierających artemeter i lumefantrynę, ponieważ zmniejszone stężenie artemeteru, dihydroartemizyniny lub lumefantryny może powodować zmniejszoną skuteczność przeciwmalaryczną.
Artemeter, lumefantryna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Artemeter, lumefantryna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, efawirenz (250 mg i 100 mg jednorazowo, 600 mg 1 × d.)	Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C_{max}: ↔	Należy unikać podawania atowakwonu i proguanilu w skojarzeniu produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl.
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, efawirenz (400 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenzu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenzu lub karbamazepiny.	Podczas stosowania produktu leczniczego zawierajacego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl jednocześnie z karbamazepiną nie można zalecić ściśle określonej dawki. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwdrgawkowego oraz okresowo kontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu.
Karbamazepina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Karbamazepina, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowirem. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP z efawirenzem.	Jeśli jednocześnie stosuje się produkt leczniczy zawierajacy efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl z lekami przeciwdrgawkowymi, będącymi substratami izoenzymów CYP, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.
Kwas walproinowy, efawirenz (250 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę efawirenzu. Ograniczone dane świadczą, że brak też znaczącego	Można podawać produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir

	klinicznie działania na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	dizoproksyl w skojarzeniu z kwasem walproinowym bez modyfikacji dawek. Należy obserwować czy u pacjenta nie występują napady drgawek.
Kwas walproinowy, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Kwas walproinowy, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, efawirenz Gabapentyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ wigabatryna i gabapentyna wydalane są wyłącznie w postaci niezmienionej z moczem i jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji co efawirenz.	Produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i wigabatryna lub gabapentyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Wigabatryna, emtrycytabina Gabapentyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, dizoproksyl tenofowir Gabapentyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna, efawirenz Acenokumarol, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmniejszać stężenie warfaryny lub acenokumarolu w osoczu oraz ich działanie.	Może być konieczna modyfikacja dawki warfaryny lub acenokumarolu w czasie jednoczesnego podawania z produktem leczniczym zawierajacym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina, efawirenz (50 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C_{min}: ↔ (indukcja CYP3A4)	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, dawkę sertraliny należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej.
Sertralina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sertralina, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, efawirenz (20 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Paroksetyna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i paroksetynę można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Paroksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Fluoksetyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ profil metaboliczny fluoksetyny jest zbliżony do profilu paroksetyny, tj. silnie hamuje CYP2D6, należy spodziewać się podobnego braku interakcji dla fluoksetyny.	Produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl i fluoksetyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Fluoksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy		
Bupropion, efawirenz [150 mg jednorazowo (o przedłużonym uwalnianiu), 600 mg 1 × d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6)	Dawkę bupropionu należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki bupropionu. Modyfikacja dawki efawirenzu nie jest konieczna.
Bupropion, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Bupropion, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		
Diltiazem, efawirenz (240 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcja CYP3A4) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenzu nie zostało uznane za istotne klinicznie.	Dawkę diltiazemu podawanego jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego diltiazemu).
Diltiazem, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Diltiazem, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Werapamil, Felodypina, Nifedypina i Nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowirem. Jeśli jednocześnie stosuje się efawirenz z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężenia antagonisty	Dawki antagonistów kanału wapniowego, stosowanych jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl, należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi

	kanału wapniowego.	klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danego antagonisty kanału wapniowego).
PRODUKTY LECZNICZE OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna, efawirenz (10 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego atorwastatyny).
Atorwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atorwastatyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d./600 mg 1 × d.)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki prawastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego prawastatyny).
Prawastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcja CYP3A4) Jednoczesne stosowanie efawirenzu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływa na wartości AUC lub C_{max}.	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki symwastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego symwastatyny).
Symwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Rosuwastatyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rosuwastatyna jest w dużej mierze wydalana nieprzetworzona z kałem, nie oczekuje się więc interakcji z efawirenzem	Można podawać produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z rosuwastatyną bez modyfikacji dawek
Rosuwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rosuwastatyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Doustne: Etynyloestradiol + norgestymat, efawirenz (0,035 mg + 0,25 mg 1 × d.,600 mg 1 × d.)	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (aktywny metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukacja metabolizmu) Efawirenz: brak klinicznie istotnych interakcji. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych oddziaływań.	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etynyloestradiol, dizoproksyl tenofowir (-, 245 mg 1 × d.)	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestymat, etynyloestradiol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wstrzyknięcia: octan depomedroksyprogesteronu (DMPA), efawirenz (150 mg DMPA domięśniowo w dawce jednorazowej)	W trwającym 3 miesiące badaniu interakcji produktów leczniczych nie wykazano znaczących różnic parametrów farmakokinetycznych MPA pomiędzy osobami przyjmującymi leki przeciwretrowirusowe zawierające efawirenz i nieprzyjmującymi leków przeciwretrowirusowych. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach, mimo że stężenie MPA w osoczu wykazywało większą zmienność niż w poprzednim badaniu. W obu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób przyjmujących leki przeciwretrowirusowe i DMPA pozostawało wystarczająco małe, by zapewnić zahamowanie owulacji.	Brak wystarczających informacji, należy więc stosować oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
DMPA, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
DMPA, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Implant: etonogestrel, efawirenz	Można oczekiwać zmniejszonego narażenia na etonogestrel (indukcja CYP3A4). Istnieją doniesienia o braku skuteczności antykoncepcji u pacjentek stosujących etonogestrel w skojarzeniu z efawirenzem po wprowadzeniu produktu do obrotu.	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etonogestrel, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Etonogestrel, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus), efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. ↓ Można oczekiwać zmniejszenia stężenia leków immunosupesyjnych (indukcja CYP3A4). Nie przewiduje się, by leki immunosupesyjne miały wpływ na stężenie efawirenzu.	Może być konieczna modyfikacja dawki leku immunosupesyjnego. Podczas rozpoczęcia lub przerwania leczenia produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia leków immunosupesyjnych przez przynajmniej dwa tygodnie (do osiągnięcia stabilnego stężenia).
Takrolimus, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (0,1 mg/kg 1 × d., 200 mg/245 mg 1 × d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ $C_{24:}$ ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ $C_{24:}$ ↔ Dizoproksyl tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ $C_{24:}$ ↔	
OPIOIDY		
Metadon, efawirenz (35-100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu przeprowadzonym z udziałem osób zakażonych HIV oraz przyjmujących dożylnie narkotyki jednoczesne stosowanie efawirenzu i metadonu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia metadonu w osoczu i wystąpieniem objawów zespołu odstawienia opioidów. Aby złagodzić objawy zespołu odstawienia, dawkę metadonu zwiększono średnio o 22%.	Należy unikać jednoczesnego podawania z produktem leczniczym zawierającym efavirenz/emtricitabinę/tenofowir dizoproksyl ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3)
Metadon, dizoproksyl tenofowir (40-110 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Metadon, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Buprenorfina, nalokson, efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Pomimo zmniejszenia ekspozycji na buprenorfinę, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia. Modyfikacja dawki może nie być konieczna podczas jednoczesnego podawania z produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl.
Buprenorfina, nalokson, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	
Buprenorfina, nalokson, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	

[1] Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

Badania z innymi produktami leczniczymi

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania efawirenzu z azytromycyną, cetyryzyną, fozamprenawirem z rytonawirem, lorazepamem, zydowudyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi wodorotlenek glinu lub magnezu, famotydyną czy flukonazolem. Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwych interakcji efawirenzu z innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych jeśli stosuje się emtrycytabinę jednocześnie ze stawudyną, zydowudyną czy famcyklowirem. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych dotyczących stosowania dizoproksylu tenofowiru jednocześnie z emtrycytabiną czy rybawiryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz poniżej i punkt 5.3)

Kobiety przyjmujące produkt leczniczy zawierający efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl powinny wykonać test wykrywający ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia produktem leczniczym zawierającym efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl należy zawsze stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi metodami zapobiegania ciąży (na przykład doustnymi lub innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, patrz punkt 4.5).
Z powodu długiego okresu półtrwania efawirenzu, zaleca się stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania produktu leczniczego zawierającgo efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl.

Ciąża

Efawirenz
W sumie odnotowano siedem retrospektywnych zgłoszeń zmian odpowiadających wadom cewy nerwowej, w tym przepuklinę rdzeniowo-oponową – wszystkie dotyczyły dzieci matek stosujących schematy leczenia zawierające efawirenz (wyłączając jakiekolwiek tabletki złożone o ustalonej dawce zawierające efawirenz) w pierwszym trymestrze ciąży. Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny i 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, odnotowano dla tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Nie

ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a przyjmowaniem efawirenzu i nieznana jest liczebność populacji, której te zgłoszenia dotyczą. Ponieważ wady cewy nerwowej rozwijają się w okresie pierwszych 4 tygodni rozwoju płodowego (w tym czasie dochodzi do zamknięcia cewy nerwowej), ryzyko może dotyczyć kobiet przyjmujących efawirenz w pierwszym trymestrze ciąży.

Do lipca 2013 roku w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. *Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze kobiety stosowały schemat leczenia zawierający efawirenz, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka stwierdzono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad wrodzonych była zbliżona do obserwowanej u dzieci narażonych na schematy leczenia niezawierające efawirenzu (matek leczonych przeciwretrowirusowo), a także u dzieci matek z grupy kontrolnej, które to matki nie były zakażone HIV. Częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1 000 żywych urodzeń.

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów małp, którym podawano efawirenz (patrz punkt 5.3).

Emtrycytabina i dizoproksyl tenofowir
Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód lub noworodka. Badania nad emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru.

Karmienie piersią

Efawirenz, emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl na organizm noworodków lub dzieci. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci. Dlatego produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenefowiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu efawirenzu, emtrycytabiny ani dizoproksylu tenofowiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże podczas leczenia efawirenzem, emtrycytabiną oraz tenofowiru dizoproksylem zgłaszano przypadki zawrotów głowy. Efawirenz może także powodować zaburzenia koncentracji i (lub) senność. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów nie powinni wykonywać czynności mogących wiązać się z ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Skojarzenie efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu badano u 460 pacjentów podczas badań klinicznych produktu złożonego efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenfowiru w postaci tabletek (badanie AI266073) lub podczas badań pojedynczych składników (badanie GS-01-934). Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze stwierdzonymi podczas wcześniejszych badań pojedynczych składników. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów leczonych przez okres do 48 tygodni w badaniu AI266073, uznanych za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z efawirenzem, emtrycytabiną i dizoproksylem tenfowiru, zaliczano zaburzenia psychiczne (16%), zaburzenia układu nerwowego (13%), oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (7%).

Zgłaszano przypadki wystąpienia następujących działań niepożądanych: ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz rumień wielopostaciowy; działania niepożądane neurologiczne i psychiczne (w tym ciężka depresja, zgony na skutek samobójstwa, zachowania psychotyczne, napady drgawek); ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zapalenie trzustki oraz kwasicę mleczanową (niekiedy doprowadzającą do zgonu).

Zanotowano również rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek oraz niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), niekiedy prowadzące do zaburzeń kości (co niekiedy przyczynia się do złamań kości). U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę, i tenofowir dizoproksyl zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabiny i tenofowir dizoproksyl u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV oraz HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl razem z jedzeniem może zwiększać narażenie na efawirenz i przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane z zastosowaniem produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu oraz jego poszczególnych składników w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, zostały wymienione poniżej w tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością występowania oraz z uwzględnieniem składnika, któremu przypisuje się dane działanie niepożądane. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania definiowana jest następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100) lub rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000).

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl
Związane z leczeniem objawy niepożądane, uznawane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie wynikające ze stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, odnotowane w badaniu klinicznym AI266073 (trwającym do 48 tygodni; n=203), a niezwiązane z działaniem jednego ze składników produktu obejmują:

Często:
- jadłowstręt

Niezbyt często:
- suchość w jamie ustnej
- nieskładna mowa
- zwiększone łaknienie
- osłabienie popędu płciowego
- ból mięśni

Tabela 2: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, przedstawione w powiązaniu ze składnikiem, któremu przypisuje się wywoływanie danego działania niepożądanego

	Efawirenz	**Emtrycytabina**	**Dizoproksyl tenofowir**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Często		neutropenia	
Niezbyt często		niedokrwistość[1]	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często		reakcja uczuleniowa	
Niezbyt często	nadwrażliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często			hipofosfatemia[2]
Często	hipertrójglicerydemia[3]	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często	hipercholesterolemia[3]		hipokalemia[2]
Rzadko			kwasica mleczanowa
Zaburzenia psychiczne			
Często	depresja (ciężka w 1,6% przypadków)[3], stany lękowe[3], niezwykłe sny[3], bezsenność[3]	niezwykłe sny, bezsenność	
Niezbyt często	próba samobójcza[3], myśli samobójcze[3], psychoza[3], mania[3], uporczywe zaburzenia urojeniowe[3], omamy[3], stany euforii[3], chwiejność emocjonalna[3], splątanie[3], agresja[3], katatonia[3]		
Rzadko	dokonane samobójstwo[3,4], urojenia[3,4], nerwica[3,4]		
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często		ból głowy	zawroty głowy
Często	zaburzenia koordynacji móżdżkowej i równowagi[3], senność (2,0%)[3], ból głowy (5,7%)[3], zaburzenia uwagi (3,6%)[3], zawroty głowy (8,5%)[3]	zawroty głowy	ból głowy
Niezbyt często	drgawki[3], niepamięć[3], zaburzenia myślenia[3], ataksja[3], zaburzenia koordynacji ruchów[3], pobudzenie[3], drżenie		

	Efawirenz	Emtrycytabina	Dizoproksyl tenofowir
Zaburzenia oka			
Niezbyt często	niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			
Niezbyt często	szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
Zaburzenia naczyniowe			
Niezbyt często	uderzenia gorąca		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często		biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często	biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, ból brzucha, dyspepsja	ból brzucha, wzdęcia, gazy
Niezbyt często	zapalenie trzustki		zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT)	podwyższona aktywność AspAT i (lub) AlAT w surowicy, hiperbilirubinemia	podwyższona aktywność aminotransferaz
Niezbyt często	ostre zapalenie wątroby		
Rzadko	niewydolność wątroby[3,4]		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka (umiarkowana lub ciężka 11,6%; wszystkie stopnie, 18%)[3]		wysypka
Często	świąd	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja)[2]	
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy[3], ciężka wysypka (< 1%)	obrzęk naczynioruchowy[4]	
Rzadko	fotoalergiczne zapalenie skóry		obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często		zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często			rabdomioliza[2], osłabienie mięśni[2]
Rzadko			rozmiękanie kości (odczuwane jako bóle kostne i niekiedy

	Efawirenz	Emtrycytabina	Dizoproksyl tenofowir
			przyczyniające się do złamań kości)[2,4], miopatia[2]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niezbyt często			zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki, w tym zespół Fanconiego
Rzadko			niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica cewek nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek)[4], moczówka prosta pochodzenia nerkowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często	ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często			astenia
Często	uczucie zmęczenia	ból, astenia	

[1] Gdy emtrycytabinę podawano dzieciom i młodzieży, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja).
[2] To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z dizoproksylem tenofowirem.
[3] W celu uzyskania bardziej szczegółowych danych patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.
[4] To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu, zarówno dla efawirenzu, emtrycytabiny, jak i dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych opartych na całkowitej liczbie pacjentów poddanych leczeniu efawirenzem w badaniach klinicznych (n=3 969) lub poddanych leczeniu emtrycytabiną w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (n=1 563) lub poddanych leczeniu dizoproksylem tenofowirem w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych oraz programie poszerzonego dostępu (n=7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka
W badaniach klinicznych nad efawirenzem obserwowano zazwyczaj wysypkę w postaci plamkowo-grudkowych wykwitów skórnych o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, pojawiających się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia efawirenzem. U większości pacjentów wysypka ustąpiła w ciągu miesiąca, podczas dalszego leczenia efawirenzem. Produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. Jeśli wznowi się stosowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, zaleca się podawanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

Objawy psychiczne
Wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych – ciężkich zaburzeń psychicznych wymienionych w tabeli 2, w kolumnie dotyczącej efawirenzu.

Objawy ze strony układu nerwowego
Objawy ze strony układu nerwowego są często związane z efawirenzem – jednym ze składników produktu leczniczego zawierającego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir dizoproksyl. W badaniach klinicznych nad efawirenzem, prowadzonych z grupą kontrolną, ciężkie lub umiarkowanie ciężkie

objawy ze strony układu nerwowego występowały u 19% pacjentów (ciężkie u 2%), a 2% pacjentów przerwało leczenie na skutek wystąpienia powyższych objawów. Zazwyczaj pojawiały się one w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia efawirenzem i na ogół ustępowały po upływie pierwszych dwóch do czterech tygodni. Objawy ze strony układu nerwowego mogą występować częściej, gdy produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl jest przyjmowany podczas posiłków i jest to przypuszczalnie związane ze zwiększeniem stężenia efawirenzu w osoczu (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że przyjmowanie przed snem zwiększa tolerancję tych objawów (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby a stosowanie efawirenzu
W doniesieniach zebranych po dopuszczeniu produktu do obrotu notowano niewydolność wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej występowania schorzeń wątroby ani możliwych do stwierdzenia czynników ryzyka, z czego kilka przypadków niewydolności wątroby miało gwałtowny przebieg, prowadzący niekiedy do konieczności przeszczepienia wątroby lub do zgonu.

Niewydolność nerek
Zważywszy na to, że produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl może uszkadzać nerki, zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa). Po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynność nerek mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

Kwasica mleczanowa
Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, takimi jak ciężkie zaburzenia czynności wątroby (grupa C w skali CPT) (patrz punkt 4.3) lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru, w tym zgon.

Parametry metaboliczne
Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej
U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia stosowania CART może dojść do reakcji zapalnej na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości
Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzono ogólnie znane czynniki ryzyka, w zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwale stosujących CART. Częstość występowania martwicy kości nie jest znana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zgromadzono wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie badano działania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu u osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w podeszłym wieku częściej występuje prawdopodobieństwo osłabienia czynności wątroby lub nerek, zatem należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Ze względu na to, że dizoproksyl tenofowiru może działać toksycznie na nerki, zaleca się dokładne kontrolowanie czynności nerek u każdego leczonego produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl pacjenta, u którego stwierdzono lekkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV lub HCV
W badaniu GS-01-934 tylko ograniczona liczba pacjentów zakażona była jednocześnie HBV (n=13) lub HCV (n=26). Profil objawów niepożądanych efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV lub HIV i HCV, był zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów zakażonych tylko HIV. Jednak zgodnie z tym, czego można się spodziewać w tej populacji pacjentów, podwyższenie aktywności AspAT i AlAT występowało częściej, niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia
U pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV po przerwaniu leczenia mogą wystąpić kliniczne i laboratoryjne objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
U niektórych pacjentów, którzy pomyłkowo przyjęli dwa razy w ciągu doby 600 mg efawirenzu, występowało zwiększone nasilenie objawów ze strony układu nerwowego. U jednego pacjenta wystąpiły mimowolne skurcze mięśni.

Leczenie
Po przedawkowaniu należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe.

Można podać węgiel aktywny w celu usunięcia niewchłoniętego efawirenzu. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efawirenzu. Ze względu na to, że efawirenz silnie wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa umożliwiała usunięcie jego znaczących ilości z krwi.

Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV, produkty złożone, kod ATC: J05AR06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Efawirenz w sposób niekompetycyjny hamuje aktywność odwrotnej transkryptazy (RT) HIV-1 i nie hamuje w sposób znaczący aktywności odwrotnej transkryptazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 2 (HIV-2) RT ani komórkowych polimeraz (α, β, γ, i δ) kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Emtrycytabina jest nukleozydem będącym analogiem cytydyny. Dizoproksyl tenofowir jest *in vivo* przekształcany w tenofowir – monofosforan nukleozydu (nukleotyd), będący analogiem monofosforanu adenozyny.

Emtrycytabina i tenofowir są fosforylowane przez enzymy komórkowe i przekształcane w ten sposób odpowiednio w trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir mogą być całkowicie fosforylowane, jeśli znajdą się razem w komórkach. Trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru kompetycyjnie hamują odwrotną transkryptazę HIV-1, co prowadzi do zakończenia transkrypcji łańcucha DNA.

Zarówno trifosforan emtrycytabiny, jak i difosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami polimeraz DNA ssaków; nie było również dowodów toksycznego działania na mitochondria *in vitro* oraz *in vivo*.

Elektrofizjologia serca

Wpływ stosowania efawirenzu na odstęp QTc oceniano w badaniu klinicznym nad odstępem QT prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą lek referencyjny i placebo, o ustalonej pojedynczej, trójokresowej sekwencji leczenia, z podaniem trzykrotnym w układzie naprzemiennym u 58 zdrowych uczestników z obecnością polimorfizmu CYP2B6. Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) efawirenzu u uczestników z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni było 2,25-krotnie większe od średniego C_{max} obserwowanego u uczestników z genotypem CYP2B6 *1/*1. Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem efawirenzu a wydłużeniem odstępu QTc. Na podstawie zależności pomiędzy stężeniem a wydłużeniem odstępu QTc, średnie wydłużenie odstępu QTc w górnej granicy 90% przedziału ufności wynosi 8,7 ms i 11,3 ms u uczestników z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Efawirenz wykazywał działanie przeciwwirusowe na większość wyizolowanych szczepów wirusa podtypów innych niż podtyp B (podtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), ale miał osłabione działanie przeciwwirusowe na wirusy z grupy O. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe na szczepy HIV-1 z podtypów A, B, C, D, E, F i G. Tenofowir wykazywał działanie przeciwwirusowe przeciw szczepom HIV-1 A, B, C, D, E, F, G i O. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir wykazywały swoiste dla poszczególnych szczepów działanie na HIV-2 oraz działanie przeciwwirusowe na HBV.

W badaniach *in vitro* oceniających działanie przeciwwirusowe leków podawanych w skojarzeniu,

podczas jednoczesnego stosowania efawirenzu i emtrycytabiny, efawirenzu i tenofowiru oraz emtrycytabiny i tenofowiru obserwowano addycyjne lub synergiczne działanie przeciwwirusowe.

Oporność

Oporność na efawirenz może być wyselekcjonowana *in vitro* i wiązać się z podstawieniem pojedynczych lub wielu aminokwasów w łańcuchu odwrotnej transkryptazy HIV-1 RT, w tym L100I, V108I, V179D i Y181C. Podstawienie K103N było najczęściej obserwowane w szczepach wirusa wyizolowanych od uczestniczących w klinicznych badaniach nad efawirenzem pacjentów, u których doszło do ponownego zwiększenia miana wirusa. Obserwowano również, choć rzadziej i często tylko razem z podstawieniem K103N, podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 lub 225 łańcucha odwrotnej transkryptazy. Badania profili oporności krzyżowej dla efawirenzu, newirapiny i delawirdyny *in vitro* wykazały, że podstawienie K103N niesie ze sobą utratę podatności na wszystkie trzy leki z grupy NNRTI.

Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała, z uwagi na różnice w miejscach wiązania cząsteczki docelowej oraz w mechanizmie działania. Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami polimerazy jest mała, z uwagi na różnicę w docelowych enzymach.

W badaniach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano wystąpienie oporności na emtrycytabinę lub tenofowir, spowodowane podstawieniem M184V lub M184I w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku emtrycytabiny oraz podstawieniem K65R w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku tenofowiru. Oporne na emtrycytabinę wirusy z mutacją M184V/I charakteryzowały się opornością krzyżową na lamiwudynę, natomiast zachowywały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Selekcja mutacji K65R może również zajść w przypadku abakawiru lub dydanozyny i prowadzić do zmniejszenia wrażliwości na działanie tych leków, jak również na działanie lamiwudyny, emtrycytabiny i tenofowiru. Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z HIV-1 zawierającym mutacje K65R. Zarówno mutacje K65R, jak i M184V/I zachowują w pełni wrażliwość na efawirenz. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir.

U pacjentów z HIV-1 charakteryzującym się ekspresją trzech lub większej liczby mutacji analogów tymidyny (TAM), w tym mutacji M41L albo L210W w łańcuchu odwrotnej transkryptazy, występowała zmniejszona wrażliwość na dizoproksyl tenofowir.

Oporność in vivo (pacjenci nieprzyjmujący wcześniej leków przeciwretrowirusowych)
W trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej produkty lecznicze przeciwretrowirusowych, w którym produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenfowiru stosowano jako produkty jednoskładnikowe (lub jako efawirenz i produkt złożony emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru od 96. do 144. tygodnia), przeprowadzono genotypowanie szczepów HIV-1 wyizolowanych z osocza pobranego od wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV > 400 kopii/ml w 144. tygodniu lub jeśli lek był wcześniej odstawiony (patrz punkt *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*). W tygodniu 144.:

- Mutację M184V/I stwierdzono w 2 z 19 (10,5%) badanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej efawirenz + emtrycytabinę + dizoproksyl tenofowir oraz w 10 z 29 (34,5%) badanych izolatach w grupie otrzymującej efawirenz i lamiwudynę z zydowudyną (wartość p < 0,05, porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną + dizoproksylem tenofowirem z grupą leczoną zydowudyną z lamiwudyną pośród wszystkich pacjentów za pomocą testu dokładnego Fishera).
- Żaden badany wirus nie zawierał mutacji K65R lub K70E.

- Oporność genotypowa na efawirenz, przede wszystkim mutacja K103N, rozwinęła się w wirusach od 13/19 (68%) pacjentów w grupie leczonej efawirenzem+emtrycytabiną + dizoproksylem tenofowirem oraz w wirusach od 21/29 (72%) pacjentów z grupy leczonej efawirenzem + lamiwudyną z zydowudyną. Podsumowanie rozwoju oporności zamieszczono w Tabeli 3.

Tabela 3: Rozwój oporności do 144. tygodnia w badaniu GS-01-934

	Efawirenz + emtrycytabina + dizoproksyl tenofowir (N=244)	**Efawirenz + lamiwudyna z zydowudyną (N=243)**
Analiza oporności do 144. tygodnia	19	31
Genotypy u leczonych pacjentów	19 (100%)	29 (100%)
Oporność na efawirenz[1] K103N K101E G190A/S Y188C/H V108I P225H	13 (68%) 8 (42%) 3 (16%) 2 (10.5%) 1 (5%) 1 (5%) 0	21 (72%) 18* (62%) 3 (10%) 4 (14%) 2 (7%) 1 (3%) 2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs[2]	0	2 (7%)

* wartość p < 0,05, porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej efawirenzem+emtrycytabiną+ dizoproksylem tenofowirem z grupą leczoną efawirenzem i lamiwudyną z zydowudyną za pomocą testu dokładnego Fishera

[1] Inne mutacje wywołujące oporność na efawirenz, w tym A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1)

[2] Mutacje związane z analogami tymidyny, w tym D67N (n=1) i K70R (n=1)

W przedłużonej fazie badania GS-01-934, prowadzonej metodą otwartej próby, podczas której pacjenci otrzymywali produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir na czczo, odnotowano 3 dodatkowe przypadki oporności. Wszyscy 3 pacjenci otrzymywali przez 144 tygodnie produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl o ustalonym składzie zawierający lamiwudynę i zydowudynę oraz efawirenz, a następnie zmieniono leczenie na produkt złożony. W 240. tygodniu (96 tygodni stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl) i w 204. tygodniu (60 tygodni stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl) u dwóch pacjentów z potwierdzonym ponownym zwiększeniem miana wirusa wystąpiły podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI), w tym podstawienia w odwrotnej transkryptazie K103N, V106V/I/M i Y188Y/C. U trzeciego pacjenta w chwili wkroczenia do przedłużonej fazy badania z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl występowały uprzednio podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI) oraz podstawienie w odwrotnej transkryptazie M184V związane z opornością na emtrycytabinę.
W 180. tygodniu (36 tygodni stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl) nie stwierdzono u niego optymalnej odpowiedzi wirusologicznej i wystąpiły u niego podstawienia K65K/R, S68N i K70K/E związane z opornością na NRTI.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego poszczególnych składników w celu uzyskania dodatkowych informacji, biorąc pod uwagę oporność *in vivo* tych produktów leczniczych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 144 tygodnie, prowadzonym metodą otwartej próby, badaniu klinicznym z randomizacją

(GS-01-934), w którym pacjenci zakażeni HIV-1, wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo, przyjmowali albo produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w schemacie dawkowania raz na dobę, albo produkt złożony zawierający lamiwudynę i zydowudynę, podawany dwa razy na dobę, i efawirenz podawany raz na dobę (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru). Pacjentom, którzy ukończyli 144 tygodnie leczenia w którejkolwiek z grup uczestniczących w badaniu GS-01-934, zaoferowano możliwość kontynuowania leczenia, w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, z zastosowaniem kombinacji efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru przyjmowanej na czczo. Dostępne są dane zebrane u 286 pacjentów, u których zmieniono leczenie na produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir: 160 pacjentów przyjmowało uprzednio skojarzenie efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenfowiru, zaś 126 przyjmowało lamiwudynę z zydowudyną i efawirenz. U pacjentów z obu początkowych grup leczenia, którzy następnie otrzymywali produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtybytabinę i tenofowir dizoproksyl w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, utrzymano wysoki wskaźnik zmniejszenia miana wirusa. Po 96 tygodniach leczenia produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u 82% pacjentów miano RNA HIV-1 w osoczu pozostawało < 50 kopii/ml, a u 85% pacjentów < 400 kopii/ml (analiza w populacji zgodna z zaplanowanym leczeniem - ITT, brak danych = wynik negatywny).

Badanie AI266073 było trwającym 48 tygodni, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją u pacjentów zakażonych HIV, porównującym skuteczność działania efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru z leczeniem przeciwretrowirusowym, z zastosowaniem co najmniej dwóch nukleozydowych lub nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) z inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI), jednakże nie w połączeniu zawierającym wszystkie składniki efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir. Produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl był podawany na czczo (patrz punkt 4.2). U pacjentów nigdy nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe ani mutacji HIV-1 wywołujących oporność na którykolwiek z trzech składników: efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir, stwierdzono natomiast w punkcie wyjścia zmniejszenie wiremii, utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy. Dokonano zmiany leczenia na produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir (N = 203) lub kontynuowano pierwotny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (N = 97). Dane z okresu 48 tygodni wykazały, że u pacjentów losowo przyporządkowanych do zmiany leczenia na produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir, zmniejszenie wiremii utrzymało się na wysokim poziomie, porównywalnym jak w pierwotnym schemacie leczenia (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Dane, dotyczące skuteczności leczenia, z okresu 48 tygodni badania AI266073, w którym produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir podawano pacjentom ze stwierdzonym zmniejszeniem wiremii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego

Punkt końcowy	**Grupa leczenia**		
	Efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (N=203) n/N (%)	**Kontynuacja pierwotnego schematu leczenia (N=97) n/N (%)**	**Różnice między leczeniem efawirenzem, emtrycytabiną, dizoproksylem tenofowirem a pierwotnym schematem leczenia (95%CI)**
	pacjenci z RNA HIV-1 < 50 kopii/ml		
COW (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
M = Wykluczony	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% do 6,7%)

M = Wynik negatywny	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% do 9,3%)
Zmodyfikowana metoda LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% do 2,7%)
	pacjenci z RNA HIV-1 < 200 kopii/ml		
COW (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
M = Wykluczony	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% do 4,2%)
M = Wynik negatywny	181/203 (89.2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

COW (KM): czysta odpowiedź wirusologiczna oceniana metodą Kaplana-Meiera
M: brak danych
Zmodyfikowana metoda LOCF (ang. last observation carried forward): analiza post hoc, zgodnie z którą pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie wirusologiczne lub którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych zaliczano do niepowodzenia terapeutycznego; inne przyczyny wykluczenia z terapii były analizowane za pomocą LOCF (wyniki z ostatniej przeprowadzonej obserwacji).

Kiedy oddzielnie analizowano dwie grupy, wskaźnik odpowiedzi w grupie uprzednio leczonej IP (inhibitorami proteazy) był liczbowo mniejszy u pacjentów, którym zmieniono leczenie na efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir [(92,4% vs 94,0% dla COW (analiza wrażliwości) odpowiednio dla pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl oraz SBR; różnica (95%CI) wyniosła -1,6% (-10,0%, 6,7%). W grupie uprzednio leczonej NNRTI wskaźnik odpowiedzi wynosił 98,9% vs 97,4% odpowiednio dla pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowr dizoproksyl oraz SBR: różnica (95% CI) wyniosła 1,4% (-4,0%, 6,9%)].

Podobną tendencję zaobserwowano analizując podgrupę wcześniej leczonych pacjentów, z HIV-1 RNA < 75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia, w retrospektywnym badaniu kohortowym (dane zebrane w okresie 20 miesięcy, patrz Tabela 5).

Tabela 5: Utrzymywanie odpowiedzi wirusologicznej [Kaplana-Meiera % (błąd standardowy) [95%CI]] w 48. tygodniu u wcześniej leczonych pacjentów z HIV 1 RNA < 75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia, w którym zmieniono leczenie na produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, zgodnie z rodzajem wcześniejszego przeciwretrowirusowego schematu leczenia (baza danych pacjentów Kaiser Permanente)

Wcześniejsze leczenie składnikami produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowir	Wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NNRTI	Wcześniejsze leczenie schematem zawierającym PI
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Obecnie brak danych pochodzących z badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych intensywnie. Brak doświadczeń klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia przeciwretrowirusowego schematem pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV

Z ograniczonego doświadczenia klinicznego z udziałem pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV wynika, że leczenie emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowirem w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, w celu opanowania zakażenia HIV, prowadzi również do zmniejszenia DNA

HBV (zmniejszenie odpowiednio o 3 log_{10} i 4 do 5 log_{10}) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru stosowano odrębne postaci farmaceutyczne efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, podawane oddzielnie pacjentom zakażonym HIV. Biorównoważność jednej tabletki zawierającej efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir z jedną tabletką powlekaną efawirenzu 600 mg i jedną kapsułką twardą emtrycytabiny 200 mg oraz jedną tabletką powlekaną dizoproksylu tenofowiru 245 mg, podawanymi razem, ustalano w badaniu GS-US-177-0105 (patrz Tabela 6) po podaniu pojedynczej dawki leku na czczo zdrowym ochotnikom.

Tabela 6: Podsumowanie danych farmakokinetycznych z badania GS-US-177-0105

	Efawirenz (n=45)			**Emtrycytabina (n=45)**			**Dizoproksyl tenofowir (n=45)**		
Parametry	**Test**	**Wartość referencyjna**	**GMR (%) (90%CI)**	**Test**	**Wartość referencyjna**	**GMR (%) (90%CI)**	**Test**	**Wartość referencyjna**	**GMR (%) (90%CI)**
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
$AUC_{0\text{-}last}$ (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)	

Test: pojedyncza dawka tabletki o ustalonym składzie podawana na czczo.
Wartość referencyjna: pojedyncza dawka - tabletka efawirenzu 600 mg, kapsułka emtrycytabiny 200 mg i tabletka dizoproksylu tenofowiru 245 mg, przyjmowane na czczo.
Wartości testu i referencyjne są wartościami średnimi (% współczynnik wariancji).
GMR = średnia geometryczna stosunku najmniejszych kwadratów, CI = przedział ufności

Wchłanianie

U pacjentów zakażonych HIV efawirenz osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 godzin, a stężenie stacjonarne w ciągu 6 do 7 dni. U 35 pacjentów, u których stosowano efawirenz w pojedynczej dawce dobowej 600 mg, maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynosiło 12,9 ± 3,7 µM (29%) {średnia ± odchylenie standardowe (SD)[współczynnik wariancji (%CV)], C_{min} w stanie stacjonarnym wynosiło 5,6 ± 3,2 µM (57%), a AUC wynosiło 184 ± 73 µM × h (40%).

Emtrycytabina wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu. Po wielokrotnym podaniu doustnym emtrycytabiny 20 pacjentom zakażonym HIV, w stanie równowagi C_{max} wynosiło 1,8 ± 0,7 µg/ml (średnia ± SD) (39% CV), C_{min} wynosiło 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%), a AUC wynosiło 10,0 ± 3,1 µg × h/ml (31%) w ciągu 24 godzinnego przedziału dawkowania.

Po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru na czczo pacjentom zakażonym HIV-1, maksymalne stężenia tenofowiru wystąpiły w ciągu jednej godziny, a wartości C_{max} i AUC (średnia ± SD) (%CV) wynosiły odpowiednio 296 ± 90 ng/ml (30%) i 2 287 ± 685 ng × h/ml (30%).

Biodostępność tenofowiru po doustnym podaniu dizoproksylu tenofowiru pacjentom na czczo wynosiła w przybliżeniu 25%.

Wpływ pokarmu

Nie oceniano farmakokinetyki produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir w obecności pokarmu.

Podawanie kapsułki efawirenzu z posiłkiem bogatotłuszczowym zwiększało średnią wartość AUC i C_{max} efawirenzu odpowiednio o 28% i 79% w porównaniu z wartościami po podaniu na czczo. W porównaniu ze stosowaniem na czczo, podawanie dizoproksylu tenofowiru i emtrycytabiny podczas bogatotłuszczowego lub lekkiego posiłku zwiększało średnią wartość AUC tenofowiru odpowiednio o 43,6% i 40,5%, a C_{max} o 16% i 13,5% bez wpływu na te parametry emtrycytabiny.

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir na czczo, gdyż pokarm może zwiększyć narażenie na efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przewiduje się, że narażenie na tenofowir (AUC) po podaniu efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru na czczo będzie o 30% mniejsze w porównaniu z podaniem samego dizoproksylu tenofowiru podczas posiłku (patrz punkt 5.1).

Dystrybucja

Efawirenz wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza krwi ludzkiej (> 99%), przede wszystkim z albuminami.

Wiązanie się emtrycytabiny z białkami osocza krwi ludzkiej *in vitro* wynosi < 4% i nie zależy od stężenia w zakresie 0,02 do 200 µg/ml. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny wynosiła około 1,4 l/kg. Po podaniu doustnym emtrycytabina rozmieszcza się w całym organizmie. Stosunek średniego stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosił w przybliżeniu 1,0, a średniego stężenia w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił około 4,0.

Wiązanie się tenofowiru z białkami osocza krwi ludzkiej lub białkami surowicy *in vitro* wynosi odpowiednio < 0,7% i 7,2% w zakresie stężeń 0,01 do 25 µg/ml. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru wynosiła w przybliżeniu 800 ml/kg. Po podaniu doustnym tenofowir rozmieszcza się po całym organizmie.

Metabolizm

Badania u ludzi oraz *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wykazały, że efawirenz metabolizowany jest przede wszystkim przez układ CYP do metabolitów hydroksylowanych, które ulegają następnie glukuronizacji. Metabolity te są w zasadzie nieczynne w stosunku do HIV-1. Badania *in vitro* świadczą, że CYP3A4 oraz CYP2B6 są głównymi izoenzymami warunkującymi przemianę efawirenzu i że hamuje on izoenzymy CYP 2C9, 2C19 oraz 3A4. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował CYP2E1, a izoenzymy CYP2D6 i CYP1A2 hamował tylko w stężeniach znacznie większych od uzyskiwanych klinicznie.

Stężenie efawirenzu w osoczu krwi może być zwiększone u pacjentów z homozygotycznym genetycznym wariantem G516T izoenzymu CYP2B6. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane; jednakże, nie można wykluczyć możliwości zwiększenia częstości występowania i ciężkości działań niepożądanych związanych z efawirenzem.

Wykazano, że efawirenz indukuje CYP3A4 i CYP2B6, co zapoczątkowuje jego własny metabolizm, co z kolei może być klinicznie istotne u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników wielokrotne podawanie dawek 200 do 400 mg na dobę przez 10 dni prowadziło do mniejszej od

przewidywanej kumulacji leku (mniejszej o 22 do 42%) i krótszego końcowego okresu półtrwania, wynoszącego 40 do 55 godzin (okres półtrwania dawki pojedynczej wynosi 52 do 76 godzin). Wykazano także, że efawirenz indukuje UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) zmniejsza się w obecności efawirenzu (patrz punkt 4.5, tabela 1). Mimo że dane uzyskane w warunkach *in vitro* wskazują, że efawirenz hamuje CYP2C9 i CYP2C19, odnotowano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu, jak również o zmniejszeniu narażenia na substraty tych enzymów w przypadku jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Wynik netto jednoczesnego stosowania nie jest wyjaśniony.

Przemiana emtrycytabiny jest ograniczona. Metabolizm emtrycytabiny obejmuje oksydację części tiolowej cząsteczki z utworzeniem diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% podanej dawki) i sprzęganie z kwasem glukuronowym do 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Badania *in vitro* wykazały, że ani dizoproksyl tenofowir, ani sam tenofowir nie są substratami enzymów CYP. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamowały *in vitro* metabolizmu substancji czynnej z udziałem głównych ludzkich izoenzymów CYP, uczestniczących w metabolizmie substancji czynnej. Emtrycytabina nie hamowała także aktywności urydynotransferazy 5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronizację.

Eliminacja

Efawirenz ma dosyć długi okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu pojedynczej dawki (patrz także dane z opisanego powyżej badania biorównoważności) i 40 do 55 godzin po wielokrotnym podawaniu. W moczu odzyskiwano w przybliżeniu 14 do 34% dawki efawirenzu znakowanej radioaktywnie, a mniej niż 1% dawki efawirenzu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym okres półtrwania emtrycytabiny w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 10 godzin. Emtrycytabina jest wydalana przede wszystkim przez nerki. Podana dawka jest całkowicie wydalana z moczem (około 86%) i kałem (około 14%). Trzynaście procent podanej dawki emtrycytabiny jest wydalane z moczem w postaci trzech metabolitów. Całkowity klirens emtrycytabiny wynosi średnio 307 ml/min.

Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin. Tenofowir jest wydalany przede wszystkim przez nerki, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego transportu kanalikowego, po podaniu dożylnym około 70 do 80% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Średni pozorny klirens tenofowiru wynosi w przybliżeniu 307 ml/min. Klirens nerkowy ocenia się na około 210 ml/min, co przekracza szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, że czynne wydzielanie kanalikowe stanowi istotną część wydalania tenofowiru.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wiek
Nie badano farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny ani tenofowiru u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć
Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru jest podobna u mężczyzn i kobiet. Ograniczone dane świadczą, że narażenie na efawirenz może być większe u kobiet, jednakże nie wydaje się, aby gorzej tolerowały one efawirenz.

Grupa etniczna
Ograniczone dane świadczą, że narażenie na efawirenz może być większe u pacjentów z Azji i wysp Pacyfiku, jednakże nie wydaje się, aby gorzej tolerowali oni efawirenz.

Dzieci i młodzież
Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny ani dizoproksylu tenofowiru po jednoczesnym podaniu oddzielnych postaci farmaceutycznych lub jako produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir u pacjentów zakażonych HIV, z zaburzeniami czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne określano po podaniu pojedynczej dawki emtrycytabiny 200 mg lub dizoproksylu tenofowiru 245 mg pacjentom niezakażonym HIV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia. Stopień zaburzeń czynności nerek definiowano zgodnie z początkowym klirensem kreatyniny (prawidłowa czynność nerek, gdy klirens kreatyniny > 80 ml/min; lekkie zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 50 do 79 ml/min; umiarkowane zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 30 do 49 ml/min; ciężkie zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 10 do 29 ml/min).

Średnie (%CV) narażenie na emtrycytabinę u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z 12 µg × h/ml (25%) u osób o prawidłowej czynności nerek odpowiednio do 20 µg × h/ml (6%), 25 µg × h/ml (23%) oraz 34 µg × h/ml (6%) u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Średnie (%CV) narażenie na tenofowir u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z 2185 ng × h/ml (12%) przy prawidłowej czynności nerek odpowiednio do 3064 ng x h/ml (30%), 6009 ng × h/ml (42%) oraz 15 985 ng × h/ml (45%) u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), wymagających hemodializ, narażenie na substancję czynną między dializami zwiększało się znacznie w ciągu 72 godzin do 53 µg × h/ml (19%) dla emtrycytabiny i w ciągu 48 godzin do 42 857 µg × h/ml (29%) dla tenofowiru.

Nie badano farmakokinetyki efawirenzu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże mniej niż 1% podanej dawki efawirenzu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, a więc wpływ zaburzeń czynności nerek na kumulację leku jest prawdopodobnie minimalny.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne są zmiany przerw między dawkami emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, czego nie daje się osiągnąć podczas stosowania tabletek złożonych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów zakażonych HIV i mających zaburzenia czynności wątroby. Produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) oraz nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynnościami wątroby. W badaniu dotyczącym dawek jednorazowych efawirenezu u jednego pacjenta z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), zaobserwowano podwojenie okresu półtrwania produktu, co wskazuje, że stopień kumulacji może być znacznie większy. W badaniu dotyczącym dawek wielokrotnych efawirenezu u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności

wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), nie wykazano znaczących zmian farmakokinetyki efawirenzu, w porównaniu do kontroli. Nie było wystarczających danych do ustalenia, czy występowanie umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) wpływa na farmakokinetykę efawirenzu.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów niezakażonych HBV z niewydolnością wątroby różnego stopnia. Ogólnie, farmakokinetyka emtrycytabiny u pacjentów zakażonych HBV była podobna do obserwowanej u zakażonych HIV oraz zdrowych pacjentów.

Pojedynczą dawkę 245 mg dizoproksylu tenofowiru podawano pacjentom niezakażonym HIV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, definiowanymi zgodnie z klasyfikacją CTP. Farmakokinetyka tenofowiru nie różniła się znacznie u osób z zaburzeniami czynności wątroby, co świadczy o tym, że u tych pacjentów nie jest konieczna modyfikacja dawkowania dizoproksylu tenofowiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efawirenz

Niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano przerost dróg żółciowych u małp cynomolgus, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce dającej około dwukrotnie większą średnią wartość AUC niż dawki zalecane u ludzi. Przerost dróg żółciowych cofał się po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małp, które otrzymywały efawirenz przez ≥ 1 rok, w dawkach powodujących, że wartości AUC w osoczu były od 4- do 13-krotnie większe niż wartości AUC u ludzi otrzymujących lek w zalecanej dawce.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności efawirenzu nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania właściwości rakotwórczych efawirenzu wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie u ich samców. Nie ma pewności co do mechanizmu powstawania guza oraz możliwości odniesienia tych wyników do ludzi. W badaniach określających rakotwórczość efawirenzu u samców myszy oraz u samców i samic szczurów uzyskano wyniki negatywne.

Efawirenz powodował resorpcję płodu u szczura. Nie zaobserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików leczonych efawirenzem. Jednak wady rozwojowe zaobserwowano u 3 spośród 20 płodów lub noworodków małp cynomolgus, którym podawano efawirenz w dawkach, po których stężenie osiągane w osoczu było podobne do obserwowanego u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikroftalmię u drugiego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu.

Emtrycytabina

Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dizoproksyl tenofowir

Niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne

oddziaływanie na nerki i kościec oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (ang. bone mineral density, BMD) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kościec u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej 5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów; toksyczne oddziaływanie na kościec występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów).Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych, w teście Amesa oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy DNA (ang. unscheduled DNA synthesis, UDS) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy, po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani na parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowir zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Skojarzenie emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru

Badania dotyczące genotoksyczności i podania wielokrotnego, trwające miesiąc lub krócej, z zastosowaniem skojarzenia tych dwóch substancji czynnych, nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Sodu laurylosiarczan
Kroskarmeloza sodowa
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Magnezu stearynian
Sodu stearylofumaran

Otoczka

Alkohol poliwynylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 2 miesiące, jeżeli produkt przechowywany jest w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze nie przekraczającej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w zamknięcie z polipropylenu zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierające żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Wielkości opakowań: 30 tabletek powlekanych i 90 (3x30) tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1263/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.02.2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straβe 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I:Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny i 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci bursztynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 2 miesiące, jeżeli nie przechowywano w temperaturze powyżej 25°C.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1263/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUC INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny i 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci bursztynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 2 miesiące, jeżeli nie przechowywano w temperaturze powyżej 25°C.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Jak przyjmować lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i w jakim celu się go stosuje

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka zawiera trzy substancje czynne, stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV):

- efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI)
- emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI)
- tenofowir jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NtRTI)

Każda z tych substancji czynnych, znanych także jako leki przeciwretrowirusowe, działa poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (odwrotnej transkryptazy), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania wirusa.

Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka stosowany jest w leczeniu zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy wcześniej byli leczeni innymi lekami przeciwretrowirusowymi i ich zakażenie HIV-1 jest kontrolowane od co najmniej trzech miesięcy. Lek należy stosować u pacjentów, u których nie zawiodło wcześniejsze leczenie zakażenia HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz, emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**.

- **jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem odstępu QT, które wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zaburzenia rytm serca (torsade de pointes).**

- jeśli którykolwiek członek rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca.

- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta małe lub duże stężenie we krwi elektrolitów, takich jak potas czy magnez.

- **jeśli pacjent obecnie stosuje** wymienione niżej leki (patrz także „Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a inne leki"):
    - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu kataru siennego lub innych objawów alergii)
    - **beprydyl** (stosowany w leczeniu chorób serca)
    - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
    - **elbaswir/grazoprewir** (stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
    - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina, stosowane w leczeniu migreny lub klasterowych bólów głowy)
    - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
    - **pimozyd, imipramina, amitryptylina lub klomipramina** (stosowane w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych)
    - **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum)* (preparat ziołowy stosowany w depresji i lęku)
    - **worykonazol** (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
    - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
    - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe leki przeciwgrzybicze)
    - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
    - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
    - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)

→Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Stosowanie tych leków razem z lekiem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może spowodować wystąpienie ciężkich, a nawet zagrażających życiu działań niepożądanych lub może spowodować utratę działania leczniczego stosowanych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Lek ten nie leczy zakażenia HIV. Podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mogą wystąpić zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV.

- Podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.

- **Należy powiedzieć lekarzowi:**

    - **Jeśli pacjent przyjmuje inne leki** zawierające efawirenz, emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowir, alafenamid tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru. Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy stosować równocześnie z żadnym z tych leków.

- **Jeśli pacjent ma lub przebył chorobę nerek** lub gdy badania świadczą o problemach z nerkami. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie jest zalecany pacjentom z umiarkowaną lub ciężką chorobą nerek.

  Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może szkodliwie wpływać na nerki. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz może zlecić badania krwi, aby ocenić czynność nerek. Również w trakcie leczenia lekarz może zlecić badania krwi, aby kontrolować czynność nerek.

  Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na ogół nie stosuje się razem z innymi lekami, które mogą wpływać szkodliwie na nerki (patrz *Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a inne leki*). Jeżeli nie można tego uniknąć, lekarz będzie co tydzień kontrolował czynność nerek.

- **Jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem odstępu QT.**

- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby psychiczne,** w tym depresja lub uzależnienia albo od substancji, albo od alkoholu. Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza o depresji czy myślach samobójczych lub innych dziwnych myślach (patrz punkt 4 *Możliwe działania niepożądane*).

- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały drgawki (padaczka lub napady drgawek)** lub jeśli pacjent jest leczony lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić sprawdzenie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy.

- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby, w tym przewlekłe czynne zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. Lekarz może przeprowadzać badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby lub dokonać zmiany stosowanego leku na inny. **Pacjenci, u których stwierdzono ciężkie choroby wątroby, nie powinni stosować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (patrz punkt 2, *Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

  Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, lekarz prowadzący dokładnie rozważy wybór najlepszej metody leczenia. Dizoproksyl tenofowir oraz emtrycytabina, dwie z substancji czynnych wchodzących w skład leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, w pewnym stopniu działają przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B, chociaż emtrycytabina nie została dopuszczona do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Objawy zapalenia wątroby mogą się nasilić po odstawieniu leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, w celu kontrolowania czynności wątroby (patrz punkt 3, *Przerwanie przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

- Niezależnie od wcześniejszego przebiegu choroby wątroby, lekarz prowadzący rozważy regularne badania krwi, w celu kontrolowania czynności wątroby.

- **Jeśli pacjent ma powyżej 65 lat.** Nie przeprowadzano badań leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz będzie kontrolować uważnie osoby w wieku powyżej 65 lat,

którym przepisano lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- **Pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, powinni zwracać uwagę na:**

  - **Zawroty głowy, trudności z zasypianiem, senność, problemy z koncentracją lub niezwykłe sny.** Te działania niepożądane mogą wystąpić w pierwszym lub w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle ustępują po pierwszych 2-4 tygodniach.

  - **Jakiekolwiek oznaki wysypki skórnej.** Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może powodować wystąpienie wysypki. W razie zaobserwowania objawów silnej wysypki z pęcherzami i gorączką, należy przerwać stosowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i powiedzieć o tym lekarzowi. Jeśli po zastosowaniu innego NNRTI występowała wysypka, istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia wysypki w trakcie stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

  - **Jakiekolwiek objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) i z oportunistycznymi zakażeniami występującymi w przeszłości, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV mogą się pojawić objawy stanu zapalnego związanego z wcześniejszymi zakażeniami. Uważa się, że objawy te mogą świadczyć o wzmocnieniu się układu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie toczące się dotychczas bez widocznych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

  - Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

  - **Choroby kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie zahamowanie czynności układu odpornościowego, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być niektórymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

    Problemy kostne (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból oraz czasami prowadzące do złamań) mogą także wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli wystapi ból kości lub złamania, należy o tym poinformować lekarza.

    Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

    Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest

niepewny.

Jeśli pacjent choruje na osteoporozę, należy o tym poinformować lekarza. Pacjenci z osteoporozą są bardziej narażeni na złamania.

Dzieci i młodzież

- **Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku** poniżej 18 lat. Stosowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u dzieci i młodzieży nie zostało jeszcze przebadane.

Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a inne leki

Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy przyjmować równocześnie z niektórymi lekami. Listę tych leków umieszczono na początku punktu 2. *Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.* Zawiera ona kilka powszechnie stosowanych leków i kilka preparatów ziołowych (w tym ziele dziurawca), które mogą powodować poważne interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy również przyjmować z innymi lekami zawierającymi efawirenz (chyba że zalecił to lekarz), emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowir, alafenamid tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu innych leków, które mogą powodować uszkodzenie nerek. Są to między innymi:
- aminoglikozydy, wankomycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych)
- foskarnet, gancyklowir, cydofowir (leki stosowane w zakażeniach wirusowych)
- amfoterycyna B, pentamidyna (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych)
- interleukina-2 (stosowana w leczeniu raka)
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może oddziaływać z innymi lekami, w tym z preparatami ziołowymi, takimi jak wyciągi z miłorzębu dwuklapowego *(Ginkgo biloba)*. W konsekwencji stężenie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lub innych leków we krwi może zostać zmienione. Może to spowodować utratę działania leczniczego stosowanych leków lub może nasilać działania niepożądane. W niektórych przypadkach lekarz może dostosować dawkę lub zlecić badanie krwi. **Ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z wymienionych niżej leków.**

- **Leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** Równoczesne przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i innych leków przeciwwirusowych, zawierających dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowir i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący rozważy, czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.
- **Inne leki stosowane w zakażeniach HIV:** Następujące inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir z rytonawirem, rytonawir lub rytonawir wzmocniony atazanawirem lub sakwinawirem. Lekarz prowadzący rozważy, czy można zastosować alternatywny lek lub zmieni dawkowanie inhibitora proteazy. Należy również poinformować lekarza o przyjmowaniu marawiroku.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:**

elbaswir/grazoprewir, glekaprewir/pibrentaswir, sofosbuwir i welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir.
- **Leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi (zwane również statynami):** atorwastatyna, prawastatyna lub symwastatyna. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może powodować zmniejszenie stężenia statyn we krwi. Lekarz wykona badanie stężenia cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyn, jeśli będzie to konieczne.
- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może powodować zmniejszenie stężenia leków przeciwdrgawkowych we krwi. Karbamazepina może powodować zmniejszenie we krwi stężenia efawirenzu, jednego ze składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwdrgawkowego.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych,** w tym w gruźlicy i związanym z AIDS zakażeniu kompleksem *Mycobacterium avium*: klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę dawkowania lub zastosowanie alternatywnego antybiotyku. Ponadto lekarz może rozważyć podanie dodatkowej dawki efawirenzu w leczeniu zakażenia HIV.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):** itrakonazol lub pozakonazol. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może zmniejszać stężenie itrakonazolu lub pozakonazolu we krwi. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwgrzybiczego.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii:** atowakwon z proguanilem lub artemeter z lumefantryną. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może zmniejszać stężenie atowakwonu i proguanilu lub artemeteru i lumefantryny we krwi.
- **Hormonalna antykoncepcja, jak „pigułki", zastrzyki (np. Depo-Provera) lub implanty (np. Implanon):** Należy zawsze stosować skuteczne środki mechaniczne (patrz punkt *Ciąża i karmienie piersią*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może osłabić działanie hormonalnego środka antykoncepcyjnego. U kobiet przyjmujących efawirenz, składnik leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, dochodziło do zajścia w ciążę podczas stosowania implantu antykoncepcyjnego, chociaż nie wykazano, że przyczyną nieskuteczności antykoncepcji było leczenie efawirenzem.
- **Prazykwantel**, lek stosowany w leczeniu zakażeń pasożytniczych.
- **Sertralina,** lek stosowany w leczeniu depresji, lekarz może zmienić jej dawkę.
- **Metamizol,** lek stosowany w leczeniu bólu i gorączki.
- **Bupropion,** lek stosowany w leczeniu depresji lub pomocniczo w zaprzestaniu palenia tytoniu, lekarz może zmienić jego dawkę.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego):** Po rozpoczęciu stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lekarz może zmienić dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki używane do zapobiegania odrzuceniu przeszczepionych narządów (nazywane także lekami immunosupresyjnymi)**, jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus. Po rozpoczęciu lub przerwaniu przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lekarz będzie ściśle kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu i może być konieczna modyfikacja dawki.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki przeciwzakrzepowe). Lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dawki warfaryny lub acenokumarolu.
- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego** (*Ginkgo biloba,* preparat ziołowy).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentka nie powinna zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (np. prezerwatywy) wraz z innymi metodami antykoncepcyjnymi, w tym antykoncepcją doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (np. implanty, wstrzyknięcia). Efawirenz, jedna z substancji czynnych leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, może pozostawać we krwi przez pewien czas od zaprzestania stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza. Kobieta będąca w ciąży może stosować lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to niezbędnie konieczne.

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym podawano efawirenz podczas ciąży.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Podczas leczenia lekiem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy karmić piersią. Zarówno HIV, jak i składniki leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mogą przenikać do mleka matki i poważnie zaszkodzić dziecku.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może wywoływać zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i senność. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, nie powinien prowadzić pojazdów**,** posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka zawiera sód
Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za ”wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:
Jedna tabletka zażywana każdego dnia, doustnie. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka należy przyjmować na pusty żołądek (oznacza to zwykle 1 godzinę przed posiłkiem lub

2 godziny po posiłku), najlepiej przed snem. Ten sposób sprawia, że niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność) są mniej kłopotliwe. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka należy połknąć w całości, popijając wodą.

Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka należy przyjmować codziennie.

Jeżeli lekarz zadecyduje o odstawieniu jednego ze składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, to możliwe jest, że pacjent będzie przyjmował efawirenz, emtrycytabinę i (lub) dizoproksyl tenofowir oddzielnie albo z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Po pomyłkowym zażyciu zbyt wielu tabletek leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u pacjenta może zwiększyć się ryzyko działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Jeżeli pominięto dawkę leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć ją tak szybko, jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeżeli zbliża się już czas przyjęcia następnej dawki (pozostało mniej niż 12 godzin), nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Jeżeli wystąpią wymioty (przed upływem 1 godziny) od przyjęcia leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, należy przyjąć kolejną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty nastąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku.

Przerwanie przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Nie należy przerywać stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może poważnie wpłynąć na reakcję organizmu na leczenie w przyszłości. Jeśli przerwano stosowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, przed ponownym rozpoczęciem zażywania tabletek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka należy skontaktować się z lekarzem.
W razie wystąpienia problemów lub w razie konieczności modyfikacji dawki, lekarz może rozważyć przepisanie każdego ze składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka oddzielnie.

Kiedy zapas leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kończy się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po nową porcję. Jest to niezwykle ważne, gdyż przerwanie leczenia, nawet na krótki czas, może spowodować nasilenie namnażania się wirusa. Wówczas wirus może stać się jeszcze trudniejszy do leczenia.

Jeśli pacjent jest zakażony HIV i równocześnie występuje u niego wirusowe zapalenie wątroby typu B, jest szczególnie ważne, aby nie przerywał przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu emtrycytabiny lub dizoproksylu tenofowiru (dwa z trzech składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka) wyniki badań krwi lub objawy

wskazywały na nasilenie się zapalenia wątroby. Jeśli przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka będzie przerwane, lekarz prowadzący może zalecić powrót do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Przez 4 miesiące po odstawieniu leku może być konieczne badanie krwi w celu kontrolowania czynności wątroby. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ może to prowadzić do zagrażającego życiu nasilenia zapalenia wątroby.

→Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wszelkich nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest to **rzadkie** (może występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Następujące działania niepożądane mogą być objawami kwasicy mleczanowej:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - dczuwanie mdłości (nudności), wymioty i ból brzucha.

→ Jeśli pacjent sądzi, że może mieć kwasicę mleczanową, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe ciężkie działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **niezbyt częste** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość), które mogą powodować ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, patrz punkt 2)
- obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła
- agresywne zachowanie, myśli samobójcze, dziwne myśli, paranoja, niezdolność do jasnego myślenia, zaburzenia nastroju, widzenie i słyszenie rzeczy, których nie ma (omamy), próby samobójcze, zmiany osobowości (psychozy), katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- ból brzucha (żołądka) spowodowany zapaleniem trzustki
- zapominanie, dezorientacja, napady padaczkowe (drgawki), nieskładna mowa, drżenie
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha (żołądka) spowodowany zapaleniem wątroby
- uszkodzenie kanalików nerkowych

Psychiczne objawy niepożądane, oprócz wymienionych powyżej, obejmowały urojenia (fałszywe przekonania), nerwicę. Niektórzy pacjenci popełniali samobójstwa. Te objawy występują częściej

u pacjentów, u których wcześniej występowały choroby psychiczne. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione objawy, powinien on niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Działania niepożądane dotyczące wątroby: jeśli pacjent jest równocześnie zakażony wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenie wątroby może się nasilić po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 3).

Następujące działania niepożądane są **rzadkie** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- niewydolność wątroby, prowadząca czasami do przeszczepienia wątroby lub do zgonu. Większość takich przypadków notowano u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby, jednak kilka zanotowano u pacjentów bez wcześniej występujacej choroby wątroby
- stan zapalny nerek, wydalanie dużych ilości moczu oraz odczuwanie wzmożonego pragnienia
- bóle pleców, spowodowane przez problemy z nerkami, w tym niewydolność nerek. Lekarz prowadzący może zalecić wykonanie badania krwi w celu skontrolowania czynności nerek
- rozmiękanie kości (z bólami kostnymi, a czasami ze złamaniami), które może wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych
- stłuszczenie wątroby

→ **Jeśli pacjent sądzi, że występuje u niego którekolwiek z tych ciężkich działań niepożądanych, powinien zwrócić się do lekarza.**

Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **bardzo częste** (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zawroty głowy, ból głowy, biegunka, nudności (mdłości), wymioty
- wysypka (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzękiem skóry), mogąca być reakcją alergiczną
- uczucie osłabienia

Badania mogą również wykazać:
- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi, co może objawiać się bólami mięśni i osłabieniem

Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **częste** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- reakcje alergiczne
- zaburzenia koordynacji ruchów i równowagi
- uczucie niepokoju lub depresja
- trudności z zasypianiem, niezwykłe sny, trudności z koncentracją, senność
- ból, ból brzucha
- problemy z trawieniem, prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach, uczucie pełności, oddawanie gazów (wzdęcia)
- utrata apetytu
- zmęczenie
- świąd
- zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze, często pojawiające się najpierw na rękach i podeszwach stóp

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszoną liczbę białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki
- zwiększone stężenie trójglicerydów (kwasów tłuszczowych), bilirubiny lub cukru we krwi

Następujące działania niepożądane są **niezbyt częste** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad mięśni, bóle lub osłabienie mięśni
- niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych krwinek)
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy), świsty, dzwonienie lub inne uporczywe hałasy w uszach (szumy uszne)
- niewyraźne widzenie
- dreszcze
- powiększenie sutków u mężczyzn
- osłabienie popędu płciowego
- uderzenia gorąca
- suchość w jamie ustnej
- zwiększone łaknienie

Badania mogą również wykazać:
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- białko w moczu
- zwiększone stężenie cholesterolu we krwi

Rozpad mięśni, rozmiękanie kości (z bólami kostnymi, a czasami ze złamaniami), bóle mięśni, osłabienie mięśni i zmniejszenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą także wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane są **rzadkie** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów):

- swędząca wysypka, spowodowana reakcją skóry na światło słoneczne

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 2 miesiące, jeżeli leku nie przechowywano w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- Substancjami czynnymi leku są efawirenz, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowir. Każda tabletka powlekana leku zawiera 600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci bursztynianu).
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, sodu laurylosiarczan, kroskarmeloza sodowa, żelaza tlenek czerwony (E 172), magnezu stearynian, sodu stearylofumaran.
  Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E 171), talk, żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172). Patrz punkt 2 „Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Krka zawiera sód”.

Jak wygląda lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane (tabletki) Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka są jasnopomarańczoworóżowymi, owalnymi, obustronnie wypukłymi tabletkami powlekanymi ze ściętymi krawędziami. Wymiary tabletki 20 x 11 mm.

Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jest dostępny w butelkach zawierających 30 tabletek, z niewidocznym zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, z wbudowanym środkiem osuszającym w celu zapewnienie ochrony przed wilgocią.
Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 30 tabletek powlekanych w 1 butelce lub 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórca:
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

Ελλάδα
ΚΡΚΑ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (1) 355 8490

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.