

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny i 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu tenofowiru dizoproksylu).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 7,5 mg sodu pirosiarczynu oraz 105,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana.

Różowa tabletki powlekana, w kształcie kapsułki, dwuwypukła, o wymiarach około 21 mm × 11 mm, z wytłoczeniem „M” na jednej stronie i „TME” na drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest produktem złożonym efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu. 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 wirerii do poziomu RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po stosowaniu dotychczasowej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej przez ponad 3 miesiące. Przed rozpoczęciem pierwszego schematu terapii przeciwretrowirusowej produktem leczniczym Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wykazanie korzyści z zastosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu oparto głównie na wynikach badania klinicznego trwającego 48 tygodni, w którym pacjentom ze stabilnym zmniejszeniem wirerii, zamieniono skojarzoną terapię przeciwretrowirusową na efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl (patrz punkt 5.1). Obecnie brak danych z zastosowaniem efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru disoproksylu w badaniach klinicznych u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych wcześniej intensywnie.

Brak danych potwierdzających stosowanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru disoproksylu 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 leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan to jedna tabletka zażywana doustnie, raz na dobę.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

Zalecane jest, aby produkt leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan przyjmować na czczo, ponieważ pokarm może powodować zwiększony wpływ efawirenu na organizm, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W celu poprawy tolerancji efawirenu w zakresie działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego, zaleca się przyjmowanie dawki przed snem (patrz punkt 4.8).

Przewiduje się, że wpływ tenofowiru na organizm (AUC) będzie o około 30% mniejszy po podaniu produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na czczo niż po podaniu podczas posiłku pojedynczego składnika - tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące klinicznego znaczenia mniejszego wpływu na farmakokinetykę leku. 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 leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Jeśli przerywa się leczenie produktem leczniczym Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, należy uwzględnić długi okres półtrwania efawirenu (patrz punkt 5.2) oraz długi wewnątrzkomórkowy okres półtrwania tenofowiru i emtrycytabiny. Ze względu na występujące wśród pacjentów zróżnicowanie tych parametrów oraz kwestie dotyczące rozwoju oporności, należy zapoznać się z wytycznymi leczenia HIV, biorąc również pod uwagę powód przerwania podawania.

#### *Modyfikacja dawki*

Jeśli u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej stosuje się jednocześnie produkt leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i ryfampicynę, można rozważyć podawanie dodatkowej dawki efawirenu, wynoszącej 200 mg na dobę (dawka całkowita 800 mg) (patrz punkt 4.5).

## Szczególne populacje pacjentów

### *Osoby w podeszłym wieku*

Należy zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan osobom w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Produkt leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nie jest zalecany pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny,  $CrCl < 50$  ml/min.). U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek konieczna jest modyfikacja przerwy między podaniem dawki emtrycytabiny, a podaniem dawki tenofowiru dizoproksylu, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z chorobą wątroby o łagodnym nasileniu (grupa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a, CPT) można leczyć zwykle zalecaną dawką produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pacjentów należy starannie obserwować ze względu na objawy niepożądane, szczególnie zależne od efawirenu objawy dotyczące układu nerwowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jeśli przerwie się podawanie produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u pacjentów zakażonym równocześnie HIV i 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 efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

## Sposób podawania

Tabletki Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 zaburzenie 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). Efavirenz 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. Efavirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu. Ponieważ Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest skojarzeniem ustalonych dawek, dlatego nie jest możliwa modyfikacja dawki efawirenu (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia się stężenia efawirenu 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 odstę QTc,
- stwierdzoną w wywiadzie objawową arytmia 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 odstę QTc (działanie proarytmiczne).

Do takich produktów leczniczych należą:

- leki przeciwaritmiczne 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 efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi te same substancje czynne: emtrycytabinę lub tenofowiru dizoproksyl. Efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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, efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy stosować jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem ani z produktami leczniczymi zawierającymi tenofowiru alafenamid.

Nie zaleca się równoczesnego podawania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu i sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru nie jest zalecane, ponieważ po podaniu efawirenu może nastąpić zmniejszenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu, co prowadzi do ograniczenia działania leczniczego sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.5).

Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

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

### Zmiana ze schematu przeciwtretowirusowego zawierającego inhibitor proteazy

Obecnie dostępne dane wskazują na następującą tendencję: u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwtretowirusowemu inhibitorami proteazy zmiana na efawirenz/emtrycyabinę/tenofowiru 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 efawirenu różni się od profilu działań niepożądanych inhibitorów proteazy.

### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz/emtrycyabinę/tenofowiru dizoproksyl lub inne leki przeciwtretowirusowe 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 efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z pokarmem może zwiększać wpływ efawirenu (patrz punkt 5.2) i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zalecane jest, aby efawirenz/emtrycyabinę/tenofowiru dizoproksyl przyjmować na pusty żołądek, najlepiej przed snem.

### Choroby wątroby

Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z istotnymi podstawowymi zaburzeniami czynności wątroby nie zostały ustalone (patrz punkt 5.2). Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Ze względu na znaczny udział układu CYP w metabolizmie efawirenu, należy zachować ostrożność podczas podawania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu pacjentom z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Pacjentów tych należy uważnie obserwować w celu wykrycia objawów niepożądanych efawirenu, 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 przeciwtretowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też pacjentów tych należy obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeżeli stwierdza się pogorszenie 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 efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem do potencjalnego ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U pacjentów tych należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia (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 przypadki niewydolności wątroby, występujące u pacjentów, u których nie występowały uprzednio zaburzenia czynności wątroby, ani możliwe do stwierdzenia czynniki ryzyka (patrz punkt 4.8). U każdego pacjenta należy uwzględnić kontrolowanie enzymów wątrobowych, niezależnie od występujących wcześniej zaburzeń czynności wątroby lub 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie było badane. 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 tenofowiru dizoproksyl działają przeciwko HBV, kiedy stosowane są w celu opanowania zakażenia HIV w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej. Zaprzeszczenie leczenia efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Jeśli pacjent zakażony równocześnie HIV i HBV zaprzestaje leczenia efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem, należy ściśle obserwować zarówno jego stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych, przez co najmniej 4 miesiące po odstawieniu efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu. 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 odstępu 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu.

### 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. Złuszczając ciężka depresja występowała duzo częściej u pacjentów z depresją w wywiadzie. 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 niezwykle sny. Zawroty głowy były opisywane również w badaniach klinicznych z emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem. 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 efawirenu 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 efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min.). U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu, czego nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy unikać podawania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu 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).

Wśród pacjentów leczonych tenofowiru dizoprosylem i z występującymi czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek, po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania, zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek. Jeśli efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoprosyl podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

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

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoprosylem zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, a u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, 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 z ryzykiem niewydolności nerek, stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości, konieczne jest częstsze kontrolowanie czynności nerek.

Jeżeli u któregoś pacjenta otrzymującego efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoprosyl 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 kanalikula bliższego nerki). Ponieważ efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoprosyl jest produktem złożonym i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami poszczególnych składników nie mogą być zmienione, leczenie efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoprosylem 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 efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoprosylem 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 lub gdy konieczna jest modyfikacja dawkowania, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoprosyl.

## Wpływ na kości

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

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni u pacjentów z zakażeniem HIV lub HBV zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD). Takie zmniejszenie BMD zasadniczo ulegało poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenie 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 tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, należy rozważyć alternatywne schematy leczenia pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

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

## Reakcje skórne

Podczas stosowania poszczególnych składników efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu opisywano występowanie łagodnie do umiarkowanie 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 opisywano występowanie ciężkiej wysypki połączonej z tworzeniem się pęcherzy, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń (patrz punkt 4.8). Częstość występowania rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona wynosiła około 0,1%. Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl należy odstawić, jeśli u pacjenta pojawi się ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem 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, są ograniczone. Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru 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. Zmiany takie mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i kontrolowaniem stylu 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 w wyniku wpływu 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 na działanie analogów nukleozydów w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu; dotyczyły one

głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metaboliczne (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Zgłaszano rzadko występujące, 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 nieznanym 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 może wystąpić 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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 efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem 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 efawirenzu/emtrycytabiny/dizoproksylu tenofowiru u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 7,5 mg sodu pirosiarczyny na dawkę, co może niekiedy powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości oraz skurcz oskrzeli.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 105,5 mg laktozy. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan zawiera efawirenz, emtrycyabinę i tenofowiru dizoproksyl, więc każde interakcje zidentyfikowane dla tych substancji mogą dotyczyć produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan. Badania dotyczące interakcji z tymi substancjami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu złożonego efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami zawierającymi składniki: emtrycyabinę lub tenofowiru dizoproksyl. Efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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). Efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna, ze względu na podobieństwo z emtrycytabiną. Efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem ani z produktami leczniczymi zawierającymi tenofowiru alafenamid.

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 działanie netto jednoczesnego stosowania z substratami tych enzymów nie jest wyjaśniony (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne podawanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu i metamizolu, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może spowodować zmniejszenie stężenia efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w osoczu i potencjalne zmniejszenie skuteczności klinicznej. W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania metamizolu i efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu; należy w odpowiedni sposób monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenia produktu leczniczego.

Wpływ efawirenu może być zwiększony 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 efawirenu 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 interakcji farmakokinetycznych wskazują, że możliwość wystąpienia interakcji emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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

Efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie 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*: równoczesne podawanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane, ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir (patrz punkt 4.3 i Tabela 1).

*Worykonazol*: jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenu i worykonazolu jest przeciwwskazane. Ponieważ efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksyl jest produktem złożonym, nie ma możliwości zmiany dawkowania samego efawirenu; dlatego worykonazolu i efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3 i tabela 1).

*Ziele dziurawca (Hypericum perforatum)*: jednoczesne podawanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu oraz preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane. Stężenie efawirenu w osoczu może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania ziela dziurawca, z powodu indukcji przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących produkt leczniczy i (lub) białek transportujących. Jeśli pacjent już przyjmuje ziele dziurawca, należy je odstawić, sprawdzić poziom wirerii i, jeśli to możliwe, stężenie efawirenu. Stężenie efawirenu 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).

*Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT*: stosowanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu jest przeciwwskazane 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 przeciwwymiotniczne 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/rytonawir*: brak wystarczających danych w celu ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania atazanawiru i rytonawiru w skojarzeniu z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru ani rytonawiru z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem (patrz tabela 1).

*Dydanozyna*: nie jest zalecane jednoczesne podawanie dydanozyny z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem (patrz tabela 1).

*Sofosbuwir/welpataswir oraz sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir*: nie jest zalecane jednoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

*Przykwantel*: nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu i przykwantelu ze względu na znaczące zmniejszenie stężenia przykwantelu w osoczu z ryzykiem niepowodzenia leczenia z powodu zwiększonego przez efawirenu metabolizmu w wątrobie. Jeśli konieczne jest leczenie skojarzone, można rozważyć zwiększenie dawki przykwantelu.

*Produkty lecznicze eliminowane przez nerki*: ponieważ eliminacja emtrycytabiny i tenofowiru z organizmu zachodzi głównie przez nerki, jednoczesne stosowanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z produktami leczniczymi powodującymi ograniczenie czynności nerek lub konkurującymi 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu toksycznym na nerki 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).

#### Inne interakcje

W tabeli 1. poniżej wymieniono interakcje zachodzące między efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem 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 × d.”, raz na dobę jako „1 × d.”, a co 8 godzin jako „co 8 godz.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

**Tabela 1: Interakcje pomiędzy efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem lub poszczególnymi składnikami, a innymi produktami leczniczymi**

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                      | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI PRZECIWZAKAŻNE</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                              |
| <b>Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                              |
| <b>Inhibitory proteazy</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                              |
| Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)                 | Atazanawir:<br>AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10)<br>Jednoczesne podawanie atazanawiru i rytonawiru z tenofowirem powodowało zwiększenie wpływu tenofowiru. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek. | Jednoczesne stosowanie atazanawiru i rytonawiru oraz efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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):<br>AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                              |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                                    | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atazanawir, rytonawir, efawirenz<br>(400 mg 1 × d./200 mg 1 × d./600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)                                                                              | Atazanawir (pm):<br>AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%)<br>C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49)<br>(indukcja CYP3A4).<br>* W porównaniu z atazanawirem 300 mg podawanym z rytonawirem 100 mg 1 × d. wieczorem bez efawirenzu. Zmniejszenie wartości C <sub>min</sub> atazanawiru może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność atazanawiru.<br>** W oparciu o dotychczasowe dane porównawcze.<br>Jednoczesne podawanie efawirenzu z atazanawirem i rytonawirem nie jest zalecanie. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina                                                                                                                                                      | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Darunawir, rytonawir, efawirenz<br>(300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)<br><br>*dawki mniejsze niż zalecane; podobnych obserwacji oczekuje się po podaniu z zalecanymi dawkami. | Darunawir:<br>AUC: ↓ 13%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 31%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 15%<br>(indukcja CYP3A4)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↑ 21%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 17%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 15%<br>(hamowanie CYP3A4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Stosowanie efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem 800 mg i 100 mg raz na dobę może prowadzić do mniejszego niż optymalne C <sub>min</sub> darunawiru. Jeśli stosuje się efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu 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 skojarzeniu z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem. Patrz poniżej – rytonawir. Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, szczególnie u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi, chorobami nerek lub przyjmujących środki toksyczne dla nerek. |
| Darunawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl<br>(300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)<br><br>*dawki mniejsze niż zalecane                                                        | Darunawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 37%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Darunawir, rytonawir, emtrycytabina                                                                                                                                                       | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Z powodu różnic w drogach wydalania, interakcje nie są przewidywane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fosamprenawir, rytonawir, efawirenz<br>(700 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)                                                                                                      | Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fosamprenawir, rytonawir, emtrycytabina                                                                                                                                                   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl i fosamprenawir z rytonawirem można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawek. Patrz rytonawir poniżej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fosamprenawir, rytonawir, tenofowir dizoproksylu                                                                                                                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                     | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indynawir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)                                    | <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Indynawir:<br/>AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 40%</p> <p>Podobne zmniejszenie wpływu indynawiru obserwowano podczas podawania indynawiru 1000 mg co 8 godz. skojarzonego z efawirenzem 600 mg 1 × d (indukcja CYP3A4).<br/>Jednoczesne stosowanie efawirenzu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.</p> | <p>Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania indynawiru podczas podawania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem. 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu, jak i indynawir.</p> |
| Indynawir, emtrycytabina (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)                                | <p>Indynawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Indynawir, tenofowiru dizoproksyl (800 mg co 8 godz., 245 mg 1 × d.)                       | <p>Indynawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Lopinawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowiru (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.) | <p>Lopinawir, rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38)<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)</p> <p>Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.</p>                                                                                                                                                      | <p>Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania lopinawiru i rytonawiru podczas podawania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem. Jednoczesne stosowanie lopinawiru, rytonawiru i efawirenzu/emtrycytabiny/ tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane.</p>                                                                                                                                                                        |
| Lopinawir, rytonawir w kapsułkach miękkich lub roztworze do podawania doustnego, efawirenz | <p>Znaczące zmniejszenie wpływu lopinawiru powodujące konieczność zmiany dawki 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).</p>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| <b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego</b>                                                                     | <b>Wpływ na stężenia produktów leczniczych</b><br><b>Średnia procentowa zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny</b><br><b>(mechanizm)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)</b>                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lopinawir, rytonawir w tabletkach, efawirenz (400 mg, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)<br><br>(500 mg, 125 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.) | Stężenia lopinawiru: ↓ 30-40%<br>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:<br>Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33)<br>Wieczorem AUC: ↔<br>Rano C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38)<br>Wieczorem C <sub>max</sub> : ↔<br>Rano C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86)<br>Wieczorem C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46)<br>(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 dostępne wystarczające dane dotyczące tolerancji efawirenzu podawanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg, raz lub dwa razy na dobę). | Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 600 mg i efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane. Podczas stosowania efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z rytonawirem w małej dawce należy uwzględnić możliwość częstszego występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu z powodu możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych. |
| Rytonawir, emtrycytabina                                                                                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Rytonawir, tenofowir dizoproksylu                                                                                                 | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego          | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                        | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoprosylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoprosylu) |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoprosylem.   |
| Sakwinawir, rytonawir, dizoprosyl tenofowir                     | Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po podaniu dizoprosylu tenofowiru w skojarzeniu z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem.                                           | Jednoczesne stosowanie sakwinawiru i rytonawiru oraz efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu nie jest zalecane. Stosowanie                                         |
| Sakwinawir, rytonawir, emtrycytabina                            | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                      | efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu w skojarzeniu z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteaz nie jest zalecane.                                           |
| Antagoniści CCR5                                                |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                            |
| Marawirok, efawirenz (100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)             | Marawirok:<br>AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62)<br>Nie mierzono stężeń efawirenzu, nie przewiduje się żadnego działania.                           | Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego marawiroku.                                                                                                     |
| Marawirok, tenofowiru dizoprosyl (300 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.) | Marawirok:<br>AUC <sub>12h</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>Nie mierzono stężeń tenofowiru, nie przewiduje się żadnego działania.                                                                 |                                                                                                                                                                            |
| Marawirok, emtrycytabina                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                            |
| Inhibitory transferu łańcuchów integras                         |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                            |
| Raltegrawir, efawirenz (400 mg jednorazowo, -)                  | Raltegrawir:<br>AUC: ↓ 36%<br>C <sub>12h</sub> : ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36%<br>(indukcja UGT1A1)                                                                                               | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoprosyl i raltegrawir można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawki.                                                            |
| Raltegrawir, tenofowiru dizoprosyl (400 mg 2× d., -)            | Raltegrawir:<br>AUC: ↑ 49%<br>C <sub>12h</sub> : ↑ 3%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 64%<br>(mechanizm interakcji nieznany) Tenofowir:<br>AUC: ↓ 10%<br>C <sub>12h</sub> : ↓ 13%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23% |                                                                                                                                                                            |
| Raltegrawir, emtrycytabina                                      | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                            |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                     | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| NRTI, efawirenz                                                                                                            | Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z zastosowaniem efawirenu i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) innych niż lamiwudyna, zydowudyna i tenofowiru dizoproksyl. Nie wykryto i nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ szlaki metaboliczne nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i efawirenu 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 efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksylu, nie należy podawać produktu 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 efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dydanozyna, tenofowir dizoproksylu                                                                                         | Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie wpływu ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Jednoczesne stosowanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z dydanozyną nie jest zalecane.<br><br>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 limfocytów 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                  | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Elbaswir/grazoprewir + efawirenz                                        | <p>Elbaswir:<br/>AUC: ↓ 54%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 45%<br/>(Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na elbaswir)</p> <p>Grazoprewir:<br/>AUC: ↓ 83%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 87%<br/>(Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na grazoprewir)</p> <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | <p>Równoczesne podawanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane 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.</p>                                                                |
| Glekaprewir, pibrentaswir, efawirenz                                    | <p>Oczekiwane:<br/>Glekaprewir: ↓<br/>Pibrentaswir: ↓</p>                                                                                                                                                                                                                             | <p>Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem, który jest składnikiem efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu, może znacznie zmniejszyć stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia działania leczniczego. Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem nie jest zalecane. Dodatkowe informacje, patrz druki informacyjne produktu leczniczego zawierającego glekaprewir/pibrentaswir.</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                  | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)   | Ledipaswir:<br>AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)<br>Sofosbuwir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>GS 331007 <sup>1</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)                    | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększony wpływ tenofowiru na organizm może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                |
| Sofosbuwir i welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | Sofosbuwir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)<br>GS-331007 <sup>1</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Welpataswir:<br>AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143) | Jednoczesne stosowanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu i sofosbuwiru oraz welpaswiru lub sofosbuwiru/welpaswiru/woksylaprewiru może powodować obniżenie stężenia welpaswiru i woksylaprewiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z sofosbuwirem i welpaswirem lub sofosbuwirem/welpaswirem/ woksylaprewirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                               | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                          | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/welpataswir/ woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg 1 × d) oraz efawirenz/emtrycytabina/ dizoproksyl tenofowiru (600 mg/200 mg/245 mg 1 × d) | Zbadano tylko interakcję z sofosbuvirem/welpataswirem.<br><br>Oczekiwane:<br>Woksylaprewir: ↓                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sofosbuvir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)                          | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)<br>GS 331007 <sup>1</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Tenofowir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45)<br>C <sub>min</sub> : ↔ | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl i sofosbuvir można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Antybiotyki</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Klarytromycyna, efawirenz (500 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)                                                                                             | Klarytromycyna:<br>AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35)<br>14-hydroksymetabolit klarytromycyny:<br>AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19)<br>(indukcja CYP3A4)<br>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 efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem. |
| Klarytromycyna, emtrycytabina                                                                                                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Klarytromycyna, tenofowiru dizoproksyl                                                                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego             | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                              | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leki przeciwprątkowe                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ryfabutyna, efawirenz (300 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)               | Ryfabutyna:<br>AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1)<br>(indukcja CYP3A4)                                                                                                                                                               | Jeśli jednocześnie stosuje się efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl, należy zwiększyć dawkę dobową ryfabutyny o 50%. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu jednocześnie z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem, należy rozważyć podwojenie jej dawki. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2).                                                                                                                        |
| Ryfabutyna, emtrycytabina                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ryfabutyna, tenofowiru dizoproksyl                                 | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ryfampicyna, efawirenz (600 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)              | Efawirenz:<br>AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46)<br>(indukcja CYP3A4 i CYP2B6)                                                                                                                                                                                                                                                 | Podając pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z ryfampicyną, dodatkowe 200 mg/dobę (łącznie 800 mg) efawirenu może spowodować podobny wpływ leku, jak dawka dobową 600 mg efawirenu, przyjmowana bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się modyfikacji dawki ryfampicyny podczas jednoczesnego podawania z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem. |
| Ryfampicyna, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | Ryfampicyna:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>Tenofowir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ryfampicyna, emtrycytabina                                         | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Leki przeciwgrzybicze                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Itrakonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)              | Itrakonazol:<br>AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58)<br>(zmniejszenie stężenia itraconazolu: indukcja CYP3A4)<br>Hydroksyitraconazol:<br>AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔ | Ponieważ nie można zalecić ściśle określonej dawki, podczas stosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu jednocześnie z itraconazolem należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwgrzybiczego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                            | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                                                                                                                     | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Itrakonazol, emtrycytabina                                                                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Itrakonazol, tenofowiru dizoproksyl                                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Pozakonazol, efawirenz (-/400 mg 1 × d.)                                                                          | Pozakonazol:<br>AUC: ↓ 50%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 45%<br>(indukcja UDP-G)                                                                                                                                                                                                                         | Należy unikać podawania pozakonazolu w skojarzeniu z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem, chyba, że korzyść dla pacjenta przeważa nad ryzykiem.                                                                                                                                         |
| Pozakonazol, emtrycytabina                                                                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Pozakonazol, tenofowiru dizoproksyl                                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Worykonazol, efawirenz (200 mg 2 × d./, 400 mg 1 × d.)                                                            | Worykonazol:<br>AUC: ↓ 77%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 61%<br>Efawirenz:<br>AUC: ↑ 44%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 38%<br>(kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych)<br>Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie efawirenu i worykonazolu w standardowych dawkach (patrz punkt 4.3). | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl jest produktem złożonym zawierającym stałe dawki składników, z tego względu zmiana dawki efawirenu nie jest możliwa. Dlatego nie można jednocześnie stosować worykonazolu i efawirenu/emtrycytabiny/ tenofowiru dizoproksylu.                            |
| Worykonazol, emtrycytabina                                                                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Worykonazol, tenofowiru dizoproksyl                                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Leki przeciwmalaryczne                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Artemeter, lumefantryna, efawirenz (tabletki 20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 doby; 600 mg 1 × d.) | Artemeter:<br>AUC: ↓ 51%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 21%<br>Dihydroartemizynina (aktywny metabolit):<br>AUC: ↓ 46%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 38%<br>Lumefantryna:<br>AUC: ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>Efawirenz:<br>AUC: ↓ 17%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>(indukcja CYP3A4)                         | Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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, tenofowiru dizoproksyl                                                                   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                       | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, efawirenz (250 mg i 100 mg jednorazowo, 600 mg 1 × d.) | Atowakwon:<br>AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61)<br>Proguanil:<br>AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65)<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Należy unikać podawania atowakwonu i proguanilu w skojarzeniu z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem.                                                                                                                                                      |
| Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, emtrycytabina                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, tenofowiru dizoproksyl                                 | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| LEKI PRZECIWDRGAWKOWE                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Karbamazepina, efawirenz (400 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)                                      | Karbamazepina:<br>AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53)<br>(zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6)<br>Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenu lub karbamazepiny. | Podczas stosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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, tenofowiru dizoproksyl                                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP      | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP z efawirenzem.                                                                                                                                                                                                            | Jeśli jednocześnie stosuje się efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru 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 efawirenu. Ograniczone dane świadczą, że brak też znaczącego klinicznie działania na farmakokinetykę kwasu walproinowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Można podawać efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru 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, tenofowiru dizoproksyl                                                     | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                     | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                                                                                                                                      | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu) |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wigabatryna, efawirenz<br>Gabapentyna, efawirenz                           | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ wigabatryna i gabapentyna wydalone są wyłącznie w postaci niezmienionej z moczem i jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji co efawirenz. | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyli wigabatryna lub gabapentyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.                                           |
| Wigabatryna, emtrycytabina<br>Gabapentyna, emtrycytabina                   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                              |
| Wigabatryna, tenofowiru dizoproksyl<br>Gabapentyna, tenofowiru dizoproksyl | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                              |
| LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                              |
| Warfaryna, efawirenz<br>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 efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem.                     |
| LEKI PRZECIWDEPRESYJNE                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                              |
| Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                              |
| Sertralina, efawirenz<br>(50 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)                     | Sertralina:<br>AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16)<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>(indukcja CYP3A4)                                                                       | Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem, dawkę sertraliny należy zwiększać na podstawie odpowiedzi kliniczne                  |
| Sertralina, emtrycytabina                                                  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                              |
| Sertralina, tenofowiru dizoproksyl                                         | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                              |
| Paroksetyna, efawirenz<br>(20 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)                    | Paroksetyna:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Efawirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                      | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl i paroksetynę można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.                                                              |
| Paroksetyna, emtrycytabina                                                 | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                              |
| Paroksetyna, tenofowiru dizoproksyl                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                              |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                  | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyli fluoksetyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.                                                                                                                          |
| Fluoksetyna, emtrycytabina                                                              | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Fluoksetyna, tenofowiru dizoproksyl                                                     | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Bupropion, efawirenz<br>[150 mg jednorazowo (o przedłużonym uwalnianiu), 600 mg 1 × d.] | Bupropion:<br>AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47)<br>Hydroksybupropion:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80)<br>(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, tenofowiru dizoproksyl                                                       | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Antagoniści kanału wapniowego                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Diltiazem, efawirenz<br>(240 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)                                  | Diltiazem:<br>AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)<br>Dezacetylodiltiazem:<br>AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)<br>N-monodemetylodiltiazem<br>AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)<br>Efawirenz:<br>AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26)<br>(indukcja CYP3A4)<br>Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenzu nie zostało uznane za istotne klinicznie. | Dawkę diltiazemu podawanego jednocześnie z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego diltiazem). |
| Diltiazem, emtrycytabina                                                                | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Diltiazem, tenofowiru dizoproksyl                                                       | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |

| <b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego</b> | <b>Wpływ na stężenia produktów leczniczych</b><br><b>Średnia procentowa zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny</b><br><b>(mechanizm)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoprosylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoprosylu)</b>                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Werapamil, felodypina, nifedypina, nikardypina                | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub tenofowiru dizoprosylem. Jeśli jednocześnie stosuje się efawirenz z antagonistą wapnia, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężenia antagonisty wapnia.                                                                                                                                                                                                       | Dawki antagonistów wapnia, stosowanych jednocześnie z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoprosylem, należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danego antagonisty wapnia).                        |
| <b>PRODUKTY LECZNICZE OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Atorwastatyna, efawirenz (10 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)        | Atorwastatyna:<br>AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26)<br>2-hydroksy atorwastatyna:<br>AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23)<br>4-hydroksy atorwastatyna:<br>AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51)<br>Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA:<br>AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)                                                             | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego atorwastatynę). |
| Atorwastatyna, emtrycytabina                                  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Atorwastatyna, tenofowiru dizoprosyl                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Prawastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)         | Prawastatyna:<br>AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki prawastatyny podczas jednoczesnego stosowania efawirenu/emtrycytabiny/ tenofowiru dizoprosylu (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego prawastatynę).  |
| Prawastatyna, emtrycytabina                                   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Prawastatyna, tenofowiru dizoprosyl                           | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Symwastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)         | Symwastatyna:<br>AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79)<br>Symwastatyna w postaci kwasu:<br>AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58)<br>Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA:<br>AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78)<br>(indukcja CYP3A4)<br>Jednoczesne stosowanie efawirenu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływa na wartości AUC lub C <sub>max</sub> | Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki symwastatyny podczas jednoczesnego stosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego symwastatynę).   |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                           | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Symwastatyna, emtrycytabina                                                                      | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |
| Symwastatyna, tenofowiru dizoproksyl                                                             | 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 efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z rosuwastatyną bez modyfikacji dawek.                                                            |
| Rosuwastatyna, emtrycytabina                                                                     | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |
| Rosuwastatyna, tenofowir dizoproksylu                                                            | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |
| <b>HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                              |
| Doustne:<br>Etynyloestradiol + norgestymat, efawirenz (0,035 mg + 0,25 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.) | Etynyloestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25)<br>Norelgestromina (aktywny metabolit):<br>AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85)<br>Lewonorgestrel (aktywny metabolit):<br>AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90)<br>(indukacja metabolizmu)<br>Efawirenz: brak klinicznie istotnych interakcji.<br>Nie jest znane znaczenie kliniczne tych oddziaływań. | Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).                                 |
| Etynyloestradiol, tenofowiru dizoproksyl (-, 245 mg 1 × d.)                                      | Etynyloestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>Tenofowir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                              |
| Norgestymat, etynyloestradiol, emtrycytabina                                                     | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                         | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br><br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br><br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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, tenofowiru dizoproksyl                                                                                   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| DMPA, emtrycytabina                                                                                            | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Implant: etonogestrel, efawirenz                                                                               | Można oczekiwać zmniejszonego wpływu etonogestrelu (indukcja CYP3A4). Istnieją pojedyncze doniesienia w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, o braku skuteczności antykoncepcji u pacjentek stosujących etonogestrel w skojarzeniu z efawirenzem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).                                                                                                                                                        |
| Etonogestrel, tenofowiru dizoproksyl                                                                           | 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.<br>↓ Można oczekiwać zmniejszenia stężenia leków immunosupesyjnych (indukcja CYP3A4).<br>Nie przewiduje się, by leki immunosupesyjne miały wpływ na stężenie efawirenu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Może być konieczna modyfikacja dawki leku immunosupesyjnego. Podczas rozpoczęcia lub przerwania leczenia efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia leków immunosupesyjnych przez przynajmniej dwa tygodnie (do osiągnięcia stabilnego stężenia). |
| Takrolimus, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (0,1 mg/kg 1 × d., 200 mg, 245 mg 1 × d.)                    | Takrolimus:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24</sub> : ↔<br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24</sub> : ↔<br>Tenofowiru dizoproksyl:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego               | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem/ emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)                                                    |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OPIOIDY</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Metadon, efawirenz<br>(35-100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)              | Metadon:<br>AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4)<br>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 efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3).                                                                       |
| Metadon, tenofowir dizoproksylu<br>(40-110 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | Metadon:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Tenofowir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Metadon, emtrycytabina                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Buprenorfina, nalokson, efawirenz                                    | Buprenorfina:<br>AUC: ↓ 50%<br>Norbuprenorfina:<br>AUC: ↓ 71%<br>Efawirenz:<br>Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pomimo zmniejszenia wpływu buprenorfiny, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia. Modyfikacja dawki może nie być konieczna podczas jednoczesnego podawania z efawirenzem/emtrycytabiną/ tenofowiru dizoproksylem. |
| Buprenorfina, nalokson, emtrycytabina                                | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Buprenorfina, nalokson, tenofowiru dizoproksyl                       | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>1</sup> Główny metabolit sofosbuviru w krwiobiegu.

#### Badania z innymi produktami leczniczymi

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania efawirenzu z azytromycyną, cetyryzyną, fosamprenawirem z rytonawirem, lorazepamem, zydowudyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi glinu lub magnezu wodorotlenek, 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 tenofowiru dizoproksylu 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 efawirenz/emtrycyabinę/tenofowiru dizoproksyl powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem stosowania efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu powinny wykonać test wykrywający ciążę.

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu.

### 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, emtrycyabinę i tenofowiru 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 efawirenz, z wynikiem 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 1000 żywych urodzeń.

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

*Emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl:* dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód lub noworodka. Badania nad emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu.

### Karmienie piersią

Efawirenz, emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków lub dzieci. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci. Dlatego efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 urządzeń maszynowych.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Skojarzenie efawirenzu, emtrycytabiny i badano u 460 pacjentów podczas badań klinicznych produktu złożonego w postaci tabletek zawierających efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl (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/tenofowiru dizoproksylem, zaliczano zaburzenia psychiczne (16%), zaburzenia układu nerwowego (13%), oraz zaburzenia żołądka i jelit (7%).

Zgłaszano przypadki wystąpienia poniższych 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 prowadzącą do zgonu).

Zanotowano również rzadko występujące zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek oraz niezbyt często przypadki zaburzenia czynności kanalka bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), niekiedy prowadzące do zaburzeń kości (co niekiedy przyczynia się do złamań kości). U pacjentów przyjmujących efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV oraz HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Podawanie efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu razem z jedzeniem może zwiększać wpływ efawirenzu i przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane z zastosowaniem efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu oraz jego poszczególnych składników w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, zostały wymienione poniżej

w tabeli 2 zgodnie z częstością występowania, klasyfikacją układów i narządów oraz z uwzględnieniem składnika, któremu przypisuje się dane działanie niepożądane. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstość definiowana jest następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) lub rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ).

*Działania niepożądane związane ze stosowaniem efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu:* związane z leczeniem objawy niepożądane, uznawane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie wynikające ze stosowania efawirenzu/emtrycytabiny/ tenofowiru dizoproksylu, odnotowane w badaniu klinicznym AI266073 (trwającym do 48 tygodni; n=203), a niezwiązane z działaniem jednego ze składników efawirenz/emtrycytabina/ tenofowiru dizoproksyl, obejmują:

Często: - jadłowstręt

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

**Tabela 2: działania niepożądane związane z efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem, przedstawione w powiązaniu ze składnikiem, któremu przypisuje się wywoływanie danego działania niepożądanego**

|                                            | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |                             |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
|                                            | Efawirenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Emtrycytabina                          | Tenofowiru dizoproksyl      |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                             |
| Często                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | neutropenia                            |                             |
| Niezbyt często                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | niedokrwistość <sup>1</sup>            |                             |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                             |
| Często                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | reakcja uczuleniowa                    |                             |
| Niezbyt często                             | nadwrażliwość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                        |                             |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                             |
| Bardzo często                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | hipofosfatemia <sup>2</sup> |
| Często                                     | hipertriglicerydemia <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | hiperglikemia,<br>hipertriglicerydemia |                             |
| Niezbyt często                             | hipercholesterolemia <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                        | hipokalemia <sup>2</sup>    |
| Rzadko                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        | kwasica mleczanowa          |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                             |
| Często                                     | depresja (ciężka w 1,6% przypadków) <sup>3</sup> , stany lękowe <sup>3</sup> , niezwykle sny <sup>3</sup> , bezsenność <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                  | niezwykłe sny, bezsenność              |                             |
| Niezbyt często                             | próba samobójcza <sup>3</sup> , myśli samobójcze <sup>3</sup> , psychoza <sup>3</sup> , mania <sup>3</sup> , uporczywe zaburzenia urojeniowe <sup>3</sup> , omamy <sup>3</sup> , stany euforii <sup>3</sup> , chwiejność, katatonia <sup>3</sup> , emocjonalna <sup>3</sup> , splątanie <sup>3</sup> , agresja <sup>3</sup> , katatonia <sup>3</sup> |                                        |                             |
| Rzadko                                     | dokonane samobójstwo <sup>3,4</sup> , urojenia <sup>3,4</sup> , nerwica <sup>3,4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        |                             |

| Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                         |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                | Efawirenz                                                                                                                                                                                          | Emtrycytabina                                                                                                                    | Tenofowiru dizoproksyl                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>             |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                         |
| Bardzo często                                  |                                                                                                                                                                                                    | ból głowy                                                                                                                        | zawroty głowy                           |
| Często                                         | zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi <sup>3</sup> , senność (2,0%) <sup>3</sup> , ból głowy (5,7%) <sup>3</sup> , zaburzenia uwagi (3,6%) <sup>3</sup> , zawroty głowy (8,5%) <sup>3</sup> | zawroty głowy                                                                                                                    | ból głowy                               |
| Niezbyt często                                 | drgawki <sup>3</sup> , niepamięć <sup>3</sup> , zaburzenia myślenia <sup>3</sup> , ataksja <sup>3</sup> , zaburzenia koordynacji ruchów <sup>3</sup> , pobudzenie <sup>3</sup> , drżenie           |                                                                                                                                  |                                         |
| <i>Zaburzenia oka</i>                          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                         |
| Niezbyt często                                 | niewyraźne widzenie                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                  |                                         |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                         |
| Niezbyt często                                 | szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                                                                                                                |                                                                                                                                  |                                         |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>                   |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                         |
| Niezbyt często                                 | uderzenia gorąca                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                  |                                         |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>              |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                         |
| 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                      |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>    |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                         |
| 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 <sup>3,4</sup>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                  | stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby |

|                                                          | Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoprosyl                                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | Efawirenz                                                                             | Emtrycytabina                                                                                                                                                       | Tenofowiru dizoprosyl                                                                                                                                                                     |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>              |                                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
| Bardzo często                                            | wysypka (umiarkowana lub ciężka 11,6%; wszystkie stopnie, 18%) <sup>3</sup>           |                                                                                                                                                                     | wysypka                                                                                                                                                                                   |
| Często                                                   | świąd                                                                                 | wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja) <sup>2</sup> |                                                                                                                                                                                           |
| Niezbyt często                                           | zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy <sup>3</sup> , ciężka wysypka (< 1%) | obrzęk naczynioruchowy <sup>4</sup>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                           |
| Rzadko                                                   | fotoalergiczne zapalenie skóry                                                        |                                                                                                                                                                     | obrzęk naczynioruchowy                                                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> |                                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
| Bardzo często                                            |                                                                                       | zwiększona aktywność kinazy kreatynowej                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |
| Często                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                                     | zmniejszona gęstość mineralna kości                                                                                                                                                       |
| Niezbyt często                                           |                                                                                       |                                                                                                                                                                     | rabdomioliza <sup>2</sup> , osłabienie mięśni <sup>2</sup>                                                                                                                                |
| Rzadko                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                                     | rozmięknienie kości (odczuwane jako bóle kostne i niekiedy przyczyniające się do złamań kości) <sup>2,4</sup> , miopatia <sup>2</sup>                                                     |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                 |                                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
| Niezbyt często                                           |                                                                                       |                                                                                                                                                                     | zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki, w tym zespół Fanconiego                                                                     |
| Rzadko                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                                     | niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica cewek nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>4</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>            |                                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
| Niezbyt często                                           | ginekomastia                                                                          |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       |                                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
| Bardzo często                                            |                                                                                       |                                                                                                                                                                     | astenia                                                                                                                                                                                   |
| Często                                                   | uczucie zmęczenia                                                                     | ból, astenia                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                           |

<sup>1</sup> Gdy emtrycytabinę podawano dzieciom i młodzieży, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja).

<sup>2</sup> To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z tenofowiru dizoprosylem.

<sup>3</sup> W celu uzyskania bardziej szczegółowych danych patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

<sup>4</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu, zarówno dla efawirenz, emtrycytabiny, jak i tenofowiru dizoprosylu. 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 tenofowiru dizoprosylem 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 łagodnym do umiarkowanego, pojawiających się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia efawirenzem. U większości pacjentów wysypka ustąpiła w ciągu miesiąca, podczas dalszego leczenia efawirenzem. Produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. Jeśli wznowi się stosowanie produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 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 efawirenu.

**Objawy ze strony układu nerwowego:** często są związane z efawirenzem – jednym ze składników produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest przyjmowany podczas posiłków i jest to przypuszczalnie związane ze zwiększeniem stężenia efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że przyjmowanie przed snem zwiększa tolerancję tych objawów (patrz punkt 4.2).

**Niewydolność wątroby a stosowanie efawirenu:** 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan może uszkadzać nerki, zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. 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 czynności nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

**Kwasica mleczanowa:** Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, takimi jak ciężkie zaburzenia wątroby (grupa C w skali CPT) (patrz punkt 4.3) lub pacjenci przyjmujący jednocześnie produkty lecznicze o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia tenofowiru dizoproksylem, 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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

### Inne szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku:* nie badano działania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w podeszłym wieku częściej występuje osłabienie czynności wątroby lub nerek, zatem należy zachować ostrożność podczas stosowania efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* ze względu na to, że tenofowiru dizoproksyl może działać toksycznie na nerki, zaleca się dokładne kontrolowanie czynności nerek u każdego leczonego produktem leczniczym Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan pacjenta, u którego stwierdzono łagodne 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 efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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**

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

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 aktywowany 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 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , i  $\delta$ ) kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Emtrycytabina jest nukleozydem będącym analogiem cytydyny. Tenofowiru dizoproksyl jest *in vivo* przekształcany w tenofowir – monofosforan nukleozydu (nukleotyd), będący analogiem monofosforanu adenozyyny.

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 znajdują 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, trójkresowej 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 efawirenu i emtrycytabiny, efawirenu 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 efawirenu, nevirapiny 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 zająć 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 tenofowiru dizoproksylu 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 tenofowir dizoproksyl.

*Oporność in vivo (pacjenci nieprzyjmujący wcześniej leków przeciwretrowirusowych):* w trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych, w którym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl stosowano jako produkty jednoskładnikowe (lub jako efawirenz i produkt złożony emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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 produkt leczniczy 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 i tenofowir dizoproksyl oraz w 10 z 29 (34,5%) badanych izolatów w grupie otrzymującej efawirenz i lamiwudynę z zydowudyną (wartość  $p < 0,05$ , porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną + tenofowiru dizoproksyl 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 i tenofowiru dizoproksylem oraz w wirusach od 21/29 (72%) pacjentów z grupy leczonej efawirenzem i lamiwudyną z zydowudyną. Podsumowanie rozwoju oporności zamieszczono w tabeli 3.

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

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

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

<sup>1</sup> Inne mutacje wywołujące oporność na efawirenz, w tym A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1).

<sup>2</sup> 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 efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksylu na czczo, odnotowano 3 dodatkowe przypadki oporności. Wszyscy 3 pacjenci otrzymywali przez 144 tygodnie produkt złożony o ustalonym składzie zawierający lamiwudynę i zydowudynę oraz efawirenz, a następnie zmieniono leczenie na efawirenz/emtrycytabinę/ tenofowiru dizoproksyl. W 240. tygodniu (96 tygodni stosowania efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu) i w 204. tygodniu (60 tygodni stosowania efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu) 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 włączenia do przedłużonej fazy badania z zastosowaniem efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu) 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 charakterystykami 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 efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir 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 tego produktu leczniczego). 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 efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu przyjmowanego na czczo. Dostępne są dane zebrane u 286 pacjentów, u których zmieniono leczenie na efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl: 160 pacjentów przyjmowało uprzednio skojarzenie efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, zaś 126 przyjmowało lamiwudynę z zydowudyną i efawirenz. U pacjentów z obu początkowych grup leczenia, którzy następnie otrzymywali efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, utrzymano wysoki wskaźnik zmniejszenia miana wirusa. Po 96 tygodniach leczenia efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem 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 – ang. *intention to treat*, ITT, brak danych = niepowodzenie).

Badanie AI266073 było trwającym 48 tygodni, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją u pacjentów zakażonych HIV, porównującym skuteczność działania efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu 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/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl (efawirenz, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl). Efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl podawano na pusty żołądek (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/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl, stwierdzono natomiast w punkcie wyjścia zmniejszenie wirerii, utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy. Dokonano zmiany leczenia na efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl (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 efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl, zmniejszenie wirerii 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 efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl podawano pacjentom ze stwierdzonym zmniejszeniem wirerii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego**

|                              | Grupa leczona                                                              |                                                                     |                                                                                                                                    |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Punkt końcowy                | Efawirenz/<br>emtrycytabina/tenofowiru<br>dizoproksyl (N = 203)<br>n/N (%) | Kontynuacja<br>pierwotnego schematu<br>leczenia (N = 97)<br>n/N (%) | Różnice między leczeniem<br>efawirenzem/emtrycytabiną/<br>tenofowiru dizoproksylem,<br>a pierwotnym schematem<br>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 = Niepowodzenie            | 179/203 (88,2%)                                                            | 85/97 (87,6%)                                                       | 0,5% (-7,0% do 9,3%)                                                                                                               |
| Zmodyfikowana<br>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 = Niepowodzenie            | 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*, wyniki z ostatniej przeprowadzonej obserwacji): analiza post hoc, zgodnie z którą pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie wirusologiczne lub którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych zaliczano do niepowodzenia terapeutycznego; inne przyczyny wykluczenia z terapii były analizowane za pomocą LOCF.

Kiedy oddzielnie analizowano dwie grupy, wskaźnik odpowiedzi w grupie uprzednio leczonej IP (inhibitorami proteazy) był liczbowo mniejszy u pacjentów, którym zmieniono leczenie na efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl [(92,4% vs 94,0% dla COW (analiza wrażliwości) odpowiednio dla pacjentów leczonych efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem 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 efawirenzem/emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem 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 [Kapłana-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 lek na efawirenz/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl zgodnie z wcześniejszym przeciwwretrowirusowym schematem dawkowania (baza danych pacjentów Kaiser Permanente)**

| Wcześniejsze leczenie składnikami efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksylem (N=299) | Wcześniejsze leczenie NNRTI (N=104) | Wcześniejsze leczenie PI (N=34) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| 98,9% (0,6%)<br>[96,8%; 99,7%]                                                             | 98,0% (1,4%)<br>[92,3%; 99,5%]      | 93,4% (4,5%)<br>[76,2%; 98,3%]  |

Obecnie brak danych pochodzących z badań klinicznych z zastosowaniem efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych intensywnie.

Brak doświadczeń klinicznych z zastosowaniem efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia przeciwwretrowirusowego schematem pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi.

#### Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV

Z ograniczonego doświadczenia klinicznego z udziałem pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV wynika, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem w skojarzonej terapii przeciwwretrowirusowej, w celu opanowania zakażenia HIV, prowadzi również do zmniejszenia DNA HBV (zmniejszenie odpowiednio o 3 log<sub>10</sub> i 4 do 5 log<sub>10</sub>) (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W badaniach farmakokinetyki efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu stosowano odrębne postaci farmaceutyczne efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, podawane oddzielnie pacjentom zakażonym HIV. Biorównoważność jednej tabletki powlekanej efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl z jedną tabletką powlekaną efawirenu 600 mg plus jedna kapsułka twarda emtrycytabiny 200 mg i jedna tabletką powlekaną tenofowiru dizoproksylu 245 mg (równoważna z 300 mg tenofowiru dizoproksylu), 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 w badaniu GS-US-177-0105**

| Parametry                                       | Efawirenz<br>(n=45) |                      |                             | Emtrycytabina<br>(n=45) |                      |                             | Tenofowiru dizoproksyl<br>(n=45) |                      |                              |
|-------------------------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------|------------------------------|
|                                                 | Test                | Wartość referencyjna | GMR (%) (90%CI)             | Test                    | Wartość referencyjna | MR (%) (90%CI)              | Test                             | Wartość referencyjna | GMR (%) (90%CI)              |
| <b>C<sub>max</sub></b><br><b>(ng/ml)</b>        | 2 264,3<br>(26,8)   | 2 308,6 (30,3)       | 98,79<br>(92,28;<br>105,76) | 2 130,6<br>(25,3)       | 2 384,4 (20,4)       | 88,84<br>(84,02;<br>93,94)  | 325,1<br>(34,2)                  | 352,9 (29,6)         | 91,46<br>(84,64;<br>98,83)   |
| <b>AUC<sub>0-last</sub></b><br><b>(ng·h/ml)</b> | 125 623,6<br>(25,7) | 132 795,7<br>(27,0)  | 95,84<br>(90,73;<br>101,23) | 10 682,6<br>(18,1)      | 10 874,4<br>(14,9)   | 97,98<br>(94,90;<br>101,16) | 1 948,8<br>(32,9)                | 1 969,0 (32,8)       | 99,29<br>(91,02;<br>108,32)  |
| <b>AUC<sub>inf</sub></b><br><b>(ng·h/ml)</b>    | 146 074,9<br>(33,1) | 155 518,6<br>(34,6)  | 95,87<br>(89,63;<br>102,55) | 10 854,9<br>(17,9)      | 11 054,3<br>(14,9)   | 97,96<br>(94,86;<br>101,16) | 2 314,0<br>(29,2)                | 2 319,4 (30,3)       | 100,45<br>(93,22;<br>108,23) |
| <b>T<sub>1/2</sub></b><br><b>(h)</b>            | 180,6<br>(45,3)     | 182,5 (38,3)         |                             | 14,5<br>(53,8)          | 14,6 (47,8)          |                             | 18,9<br>(20,8)                   | 17,8 (22,6)          |                              |

Test: pojedyncza dawka tabletki o ustalonym składzie podawana na czczo.

Wartość referencyjna: pojedyncza dawka - tabletka efawirenz 600 mg, kapsułka emtrycytabiny 200 mg i tabletka tenofowiru dizoproksylu 300 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<sub>max</sub>) wynosiło 12,9 ± 3,7 μM (29%) {średnia ± odchylenie standardowe (SD) [współczynnik wariancji (%CV)]}, C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub> wynosiło 1,8 ± 0,7 μg/ml (średnia ± SD) (39% CV), C<sub>min</sub> 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 300 mg tenofowiru dizoproksylu na czczo pacjentom zakażonym HIV-1, maksymalne stężenia tenofowiru wystąpiły w ciągu jednej godziny, a wartości C<sub>max</sub> i AUC (średnia ± SD) (%CV) wynosiły odpowiednio 296 ± 90 ng/ml (30%) i 2287 ± 685 ng·h/ml (30%). Biodostępność tenofowiru po doustnym podaniu tenofowiru dizoproksylu pacjentom na czczo wynosiła w przybliżeniu 25%.

### *Wpływ pokarmu*

Nie oceniano farmakokinetyki efawirenz/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w obecności pokarmu.

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

Zaleca się stosowanie efawirenz/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu na czczo, gdyż pokarm może zwiększyć wpływ efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przewiduje się, że wpływ tenofowiru na organizm (AUC) po podaniu

efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu na czczo będzie o 30% mniejsze w porównaniu z podaniem samego tenofowiru dizoproksylu podczas posiłku (patrz punkt 5.1).

### Dystrybucja

Efawirenz wiąże się silnie z białkami osocza krwi ludzkiej (> 99%), przede wszystkim z albuminą. 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 glukuronidacji. 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.

Zawartość efawirenzu w osoczu krwi może być zwiększona 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. Wpływ raltegrawiru (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 wpływu substratów tych enzymów w przypadku jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Działanie 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 tenofowiru dizoproksyl, ani sam tenofowir nie są substratami enzymów CYP. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamowały *in vitro* metabolizmu produktu leczniczego z udziałem głównych ludzkich izoenzymów CYP, uczestniczących w metabolizmie produktu leczniczego. Emtrycytabina nie hamowała także aktywności urydynotransferazy 5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

### 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 wydalone 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%). Trzyście procent podanej dawki emtrycytabiny jest wydalone 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 doustnym około 70 do 80% dawki jest wydalone 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 wpływ efawirenzu może być większy u kobiet, jednakże nie wydaje się, aby tolerancja efawirenzu przez nie była gorsza.

##### *Grupa etniczna*

Ograniczone dane świadczą, że wpływ efawirenzu może być większy u pacjentów z Azji i wysp Pacyfiku, jednakże nie wydaje się, aby tolerancja efawirenzu przez nich była gorsza.

##### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka efawirenzu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie była badana u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie badano farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny ani tenofowiru dizoproksylu po jednoczesnym podaniu oddzielnych postaci farmaceutycznych lub jako efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl u pacjentów zakażonych HIV, z zaburzeniami czynności nerek.

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

Średni (%CV) wpływ emtrycytabiny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek zwiększał się z 12 µg•h/ml (25%) u osób z prawidłową czynnością nerek odpowiednio do 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) oraz 34 µg•h/ml (6%) u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Średni (%CV) wpływ tenofowiru u pacjentów z prawidłową czynnością nerek zwiększył się z 2185 ng•h/ml (12%) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek odpowiednio do 3064 ng•h/ml (30%), 6009

ng•h/ml (42%) oraz 15985 ng•h/ml (45%) u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD), wymagających hemodializ, wpływ leku między dializami zwiększał się znacznie w ciągu 72 godzin do 53 µg•h/ml (19%) dla emtrycytabiny i w ciągu 48 godzin do 42857 µg•h/ml (29%) dla tenofowiru.

Nie badano farmakokinetyki efawirenu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Jednakże mniej niż 1% podanej dawki efawirenu jest wydalone z moczem, a więc wpływ zaburzeń czynności nerek na kumulację leku jest prawdopodobnie minimalny.

Nie zaleca się stosowania efawirenu/emtrycytabiny/dizoproksylu tenofowiru u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min.). U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek konieczne są zmiany przerwy między dawkami emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, czego nie daje się osiągnąć podczas stosowania tabletek złożonych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych HIV i mających zaburzenia czynności wątroby. Efawirenu/emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Efawirenu/emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3) oraz nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W badaniu z jednorazową dawką efawirenu u jednego pacjenta z ciężkim zaburzeniem 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 z dawkami wielokrotnymi efawirenu u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), nie wykazano znaczących zmian farmakokinetyki efawirenu, w porównaniu z kontrolą. Nie było wystarczających danych do ustalenia, czy występowanie umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) wpływa na farmakokinetykę efawirenu.

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 pacjentów zakażonych HIV oraz osób zdrowych.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

*Efawirenu*: niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano przerost dróg żółciowych u makaków jawańskich, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenu 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 efawirenu 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 efawirenu nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania właściwości rakotwórczych efawirenu wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie samców myszy. Nie

ma pewności co do mechanizmu powstawania guza oraz możliwości odniesienia tych wyników do ludzi. W badaniach określających rakotwórczość efawirenu 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 makaków jawańskich, którym podawano efawirenz w dawkach, po których stężenie osiągnięte w osoczu było podobne do obserwowanego u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikrozapalenie gałki ocznej 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.

*Tenofowiru dizoproksyl*: 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 kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako rozmięknienie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (ang. *bone mineral density*, BMD) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kości 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 działanie na kości 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 Ames oraz słabo dodatnie wyniki w toksykologicznym badaniu moczu (ang. *urine drug test*, 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 ani na parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

*Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu*: 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

Sodu kroskarmeloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Niskopodstawiona hydroksypropyloceluloza  
Magnezu stearynian  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu pirosiarczyn (E223)  
Laktoza jednowodna  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Otoczka

Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Makrogol  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Opakowania 30 tabletek w butelce: Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 60 dni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową (PP) zakrętką lub z polipropylenową (PP) zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz z aluminiową warstwą zabezpieczającą oraz środkiem osuszającym z napisem „DO NOT EAT”.

Wielkość opakowania: 30, 90 tabletek powlekanych

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych.

Blister OPA/alu/PE/HDPE/alu zawierający 30 i 90 tabletek.

Perforowany blister OPA/alu/PE/HDPE/alu podzielny na pojedyncze dawki zawierający 30 × 1, 90 × 1 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1222/001  
EU/1/17/1222/002  
EU/1/17/1222/003  
EU/1/17/1222/004  
EU/1/17/1222/005  
EU/1/17/1222/006  
EU/1/17/1222/007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 wrzesień 2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 maj 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

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Baldoyle, Dublin 13  
Irlandia

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom 2900,  
Węgry

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1,  
Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Hessen, 61352,  
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 podejmuje 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 ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE I ETYKIETA (BUTELKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: sodu pirosiarczyn i laktozę jednowodną.

Patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji.

[umieszczone tylko na kartonowym opakowaniu zewnętrznym]

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

90 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

&lt;Butelki 30 tabletek:&gt; Po otwarciu użyć w ciągu 60 dni.

&lt;tylko na kartoniku z 30 tabletkami&gt;

Data otwarcia:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

[umieszczone tylko na kartonowym opakowaniu zewnętrznym]

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[umieszczone tylko na kartonowym opakowaniu zewnętrznym]

**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 ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE NA BUTELKĘ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane  
efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: sodu pirosiarczyny i laktozę jednowodną. Patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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:

Po otwarciu użyć w ciągu 60 dni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1222/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**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 ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE NA BUTELKĘ WEWNĄTRZ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO  
(BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: sodu pirosiarczyn i laktozę jednowodną. Patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

Część opakowania zbiorczego nie może być sprzedawana oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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:

Po otwarciu użyć w ciągu 60 dni.

Data otwarcia:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1222/002

**13. NUMER SERII**

Nr 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**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### TEKTUROWE OPAKOWANIE (BLISTER)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane  
efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu pirosiarczyn i laktozę jednowodną.  
Patrz ulotka w celu uzyskania dodatkowych informacji.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
30 × 1 tabletka powlekana (pojedyncza dawka)  
90 × 1 tabletka powlekana (pojedyncza dawka)

#### 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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1222/004 30 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1222/005 90 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1222/006 30 × 1 tabletki powlekane (pojedyncza dawka)  
EU/1/17/1222/007 90 × 1 tabletki powlekane (pojedyncza dawka)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

efawirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane** efavirenz/emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

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

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

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

- efavirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI)
- emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI)
- tenofowiru dizoproksyl 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 Mylan 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 Mylan**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efavirenz, emtrycytabinę, tenofowir, tenofowiru dizoproksyl 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 rytmu 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 Mylan 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 przeciwwgrzybicze)
  - **triazolowe leki przeciwwgrzybicze**
  - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
  - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów).

**Pacjent, który przyjmuje którykolwiek z tych leków, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.** Stosowanie tych leków razem z lekiem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Lek ten nie leczy zakażenia HIV. Podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mogą wystąpić zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV.
- Podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **O czym należy powiedzieć lekarzowi**
  - **Jeśli pacjent przyjmuje inne leki** zawierające efawirenz, emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid, lamiwudynę lub adefowiru dipiwoksyl. Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan nie jest zalecany pacjentom z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan na ogół nie stosuje się razem z innymi lekami, które mogą wpływać szkodliwie na nerki (patrz *Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan. 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 Mylan** (patrz punkt 2 *Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

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

- 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 Mylan u wystarczającej liczby pacjentów powyżej 65. roku życia. Lekarz będzie kontrolować uważnie osoby powyżej 65. roku życia, którym przepisano lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, powinni zwracać uwagę na:**
    - **Zawroty głowy, trudności z zasypianiem, senność, problemy z koncentracją lub niezwykle sny.** Te działania niepożądane mogą wystąpić w pierwszym lub w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle ustępują po pierwszych 2-4 tygodniach.
    - **Jakiegokolwiek oznaki wysypki skórnej.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan może powodować wystąpienie wysypki. W razie zaobserwowania objawów silnej wysypki z pęcherzami i gorączką, należy przerwać stosowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan.
    - **Jakiegokolwiek 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 jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- **Jeśli pacjent choruje na osteoporozę, miał w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi, należy poinformować o tym lekarza.**
    - **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 kości, a czasami prowadzące do złamań) mogą także wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamanie, należy o tym powiedzieć lekarzowi.

Tenofoviru dizoproksyl może również powodować zmniejszenie masy kostnej. Najbardziej znaczący ubytek kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono tenofowirem dizoproksylu w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości oraz ryzyko złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, nie są jasne.

## Dzieci i młodzież

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

## Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a inne leki

**Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nie należy przyjmować równocześnie z niektórymi lekami.** Listę tych leków umieszczono na początku punktu 2. *Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.* 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 Mylan nie należy również przyjmować z innymi lekami zawierającymi efawirenz (chyba że zalecił to lekarz), emtrycyabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid, lamiwudynę lub adefowiru dipiwoksyl.

**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 Mylan 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 Mylan 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 któregośkolwiek z wymienionych niżej leków:**

- **Leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV).** Równoczesne przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i innych leków przeciwwirusowych, zawierających dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających tenofowiru dizoproksyl 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 zmienić 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/welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir.

- **Leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi (zwane również statynami):** atorwastatyna, prawastatyna lub symwastatyna. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan może powodować zmniejszenie stężenia leków przeciwdrgawkowych we krwi. Karbamazepina może powodować zmniejszenie we krwi stężenia efawirenz, jednego ze składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwdrgawkowego.
- **Leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych,** w tym w gruźlicy i związanym z AIDS zakażeniu kompleksem *Mycobacterium avium* (MAC): klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę dawkowania lub zastosowanie alternatywnego antybiotyku. Ponadto lekarz może rozważyć podanie dodatkowej dawki efawirenz w leczeniu zakażenia HIV.
- **Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):** itrakonazol lub pozakonazol. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan może zmniejszać stężenie atowakwonu i proguanilu lub artemeteru i lumefantryny we krwi.
- **Prazykwantel,** lek stosowany w leczeniu zakażeń wywołanych robakami pasożytniczymi.
- **Hormonalna antykoncepcja, jak „pigulki”, zastrzyki (np. Depo-Provera) lub implanty (np. Implanon).** Należy zawsze stosować skuteczne środki mechaniczne (patrz punkt *Ciąża i karmienie piersią*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan może osłabić działanie hormonalnego środka antykoncepcyjnego. U kobiet przyjmujących efawirenz, składnik Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, dochodziło do zajścia w ciążę podczas stosowania implantu antykoncepcyjnego, chociaż nie wykazano, że przyczyną nieskuteczności antykoncepcji było leczenie efawirenzem.
- **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 wapnia).** Po rozpoczęciu stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lekarz może zmienić dawkę antagonisty wapnia.
- **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 Mylan 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 młorzębu 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 Mylan i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia.**

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

### **Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

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). Efavirenz, jedna z substancji czynnych leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 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 Mylan.

**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 Mylan tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to niezbędnie konieczne.

Obserwowano ciężkie 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 Mylan 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 Mylan nie należy karmić piersią.** Składniki leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mogą przenikać do mleka matki i poważnie zaszkodzić dziecku.

**Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem 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**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan zawiera sól i laktozę**

Lek ten zawiera 7,5 mg sodu pirosiarczyny w tabletkach, co rzadko może spowodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Każda tabletka zawiera także 105,5 mg laktozy. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

### 3. Jak przyjmować lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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 tabletką zażywana każdego dnia, doustnie. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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. Zalecane jest, aby połknąć tabletkę w całości, popijając wodą.

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

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

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

Po pomyłkowym zażyciu zbyt wielu tabletek leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 opakowanie z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Jeżeli pominięto dawkę leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan wystąpią wymioty,** 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 Mylan**

**Nie należy przerywać stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez porozumienia z lekarzem.** Przerwanie stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan może poważnie wpłynąć na reakcję organizmu na leczenie w przyszłości. Jeśli przerwano stosowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, przed ponownym rozpoczęciem zażywania tabletek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan oddzielnie.

**Kiedy zapas leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu (dwa z trzech składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan) wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na nasilenie się zapalenia wątroby. Jeśli przyjmowanie leku

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 niezwykłych 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 **rzadko** występujące (może występować nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów), ale ciężkie działanie niepożądane, które bywa śmiertelne. Następujące działania niepożądane mogą być objawami kwasicy mleczanowej:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - odczuwanie 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 często** występujące (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
- zapomnianie, splątanie, 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 **rzadko** występujące (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 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 występującej 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
- rozmięknienie 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 często** występujące (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 **często** występujące (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- reakcje alergiczne
- zaburzenia koordynacji ruchów i równowagi
- uczucie niepokoju lub depresja
- trudności z zasypianiem, niezwykle 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
- utrata masy kostnej

*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 często** występujące (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- rozpad mięśni, bóle lub osłabienie mięśni
- niedokrwistość (anemia, zmniejszona liczba czerwonych krwinek)
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy), świsły, dzwonienie lub inne uporczywe hałasy w uszach (szumy uszne)
- niewyraźne widzenie
- dreszcze
- powiększenie sutków u mężczyzn
- osłabienie popędu płciowego
- uderzenia gorąca
- suchość w ustach
- 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, rozmięknienie kości (z bólami kostnymi, a czasami ze złamaniami), bóle mięśniowe, osłabienie mięśni i zmniejszenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi mogą także wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych.

Następujące działania niepożądane są **rzadko** występujące (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- swędząca wysypka, spowodowana reakcją skóry na światło słoneczne

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek 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 Mylan**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

**Opakowania 30 tabletek w butelce:** Należy zapisać na etykiecie i (lub) kartonowym pudełku w specjalnie do tego celu przeznaczonym miejscu, datę kiedy butelka została otwarta. Lek zużyć w ciągu 60 dni po pierwszym otwarciu.

Nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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 Mylan**

- Substancjami czynnymi leku są efawirenz, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl. Każda tabletki powlekana leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).
- Pozostałe składniki tabletki powlekanej to: sodu kroskarmeloza, hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu pirosiarczyn (E223), laktoza jednowodna, żelaza tlenek czerwony (E172).
- Ten lek zawiera sodu pirosiarczyn (E223) i laktozę. Patrz punkt 2.
- Pozostałe składniki otoczki tabletki to: żelaza tlenek żółty (E172), czerwony tlenek żelaza (E172), makrogol, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171).

### **Jak wygląda lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan są różowe, w kształcie kapsułki, z wytłoczeniem „M” na jednej stronie i „TME” na drugiej stronie.

Lek ten jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających środek osuszający z napisem „DO NOT EAT” („NIE JEŚĆ”) i 30 lub 90 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach zbiorczych (90 tabletek powlekanych) składających się z 3 butelek każda zawierająca 30 tabletek powlekanych.

Lek ten jest dostępny w blistrach zawierających 30 i 90 tabletek oraz w perforowanych blistrach podzielnych na pojedyncze dawki zawierających 30 × 1 tabletkę i 90 × 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

### **Wytwórca:**

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Węgry

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlandia

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Viatis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatis OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Ireland**

Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

**Suomi/Finland**

Viatri OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

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