

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny i fosforan tenofowiru dizoproksylu odpowiadający 245 mg tenofowiru dizoproksylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera maksymalnie 10.96 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Różowa, obustronnie wypukła, tabletki powlekana, o wymiarach około 20,0 × 10,7 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jest produktem złożonym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl. 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy upewnić się, że u pacjenta nie było niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe oraz nie stwierdzono zakażenia ukrytymi szczepami wirusa z mutacjami powodującymi znaczącą oporność na którykolwiek z trzech składników produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

Brak danych potwierdzających stosowanie połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva to jedna tabletki zażywana doustnie, raz na dobę.

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

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

Zalecane jest, aby produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva przyjmować na czczo, ponieważ pokarm może powodować zwiększoną ekspozycję na efawirenz, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W celu poprawy tolerancji efawirenu, ze względu na działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, zaleca się przyjmowanie dawki przed snem (patrz punkt 4.8).

Przewiduje się, że ekspozycja na tenofovir (AUC) będzie o około 30% mniejsza po podaniu połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofoviru dizoprosylu na czczo niż po podaniu podczas posiłku pojedynczego składnika – tenofoviru dizoprosylu (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące klinicznego znaczenia zmniejszonego narażenia farmakokinetycznego na lek. U pacjentów ze zmniejszeniem wirerii można się spodziewać, że znaczenie kliniczne tego zjawiska będzie ograniczone (patrz punkt 5.1).

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

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

#### *Modyfikacja dawki leku*

Jeśli u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej jednocześnie stosuje się produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva osobom w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecany dla pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCl < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja przerwy między podaniem dawki emtrycytabiny a podaniem dawki tenofoviru dizoprosylu, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofoviru dizoprosylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z lekką chorobą wątroby (grupa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a, CPT) można leczyć zwykle zalecaną dawką produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofoviru dizoprosylu (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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pacjentom 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 i skuteczności produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Równoczesne podawanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, midazolamu, triazolamu, pimozydu, beprydylu lub alkaloidów sporyszu (na przykład ergotaminy, dihydroergotaminy, ergonowiny i metyloergonowiny). 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 worykonazolu. Efavirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu. Ponieważ Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lekami o znanym działaniu wydłużającym odstę QTc (działanie proarytmiczne). Do takich leków należą:

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

Równoczesne podawanie połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl i dydanozyny nie jest zalecane, ponieważ po równoczesnym podawaniu z tenofowiru dizoproksylu następuje istotne zwiększenie narażenia na dydanozynę, co może zwiększać ryzyko objawów niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

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

### Zmiana przeciwretrowirusowego inhibitora proteazy na produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Obecnie dostępne dane wskazują na następującą tendencję: u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwretrowirusowemu inhibitorami proteazy zmiana na połączenie efawirenz + emtrycytabina + 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 inhibitorów proteazy.

### Zakażenia oportunistyczne

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

### Przenoszenie HIV

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

### Wpływ pokarmu

Podawanie połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl z pokarmem może zwiększać narażenie na efawirenz (patrz punkt 5.2) i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zalecane jest, aby produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva przyjmować na czczo, przed snem.

### Choroby wątroby

Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby nie zostały ustalone (patrz punkt 5.2). Produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na znaczny udział układu CYP w metabolizmie efawirenu, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pacjentom z lekkimi zaburzeniami 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 należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeżeli stwierdza się pogorszenie w przebiegu choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy do wartości przewyższających 5-krotnie górną granicę wartości prawidłowych, należy rozważyć stosunek korzyści z kontynuowania leczenia połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl do ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

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

#### *Zdarzenia wątrobowe*

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

#### *Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV)*

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawani CART, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu objawów niepożądanych ze strony wątroby. W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostały ustalone. W badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina i tenofowir, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu, wykazywały działanie przeciw HBV (patrz punkt 5.1).

Z ograniczonego doświadczenia klinicznego wynika, że emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl wykazują aktywność przeciwko HBV, kiedy stosowane są w celu opanowania zakażenia HIV w skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej. Zaprzestanie leczenia połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Jeśli pacjent zakażony równocześnie HIV i HBV zaprzestaje leczenia połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl, należy ściśle kontrolować zarówno jego stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych, przez co najmniej 4 miesiące po odstawieniu połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl. W razie konieczności należy ponownie zastosować leczenie przeciw HBV. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby występujące po zakończeniu leczenia może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

#### Wydłużenie QTc

Obserwowano wydłużenie odstępu QTc podczas stosowania efawirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii typu torsade de pointes lub otrzymujących leki o znanym potencjale wywoływania torsade de pointes należy rozważyć zastosowanie produktów alternatywnych do produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

#### Objawy psychiczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz zanotowano objawy niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Wydaje się, że pacjenci, u których w wywiadzie występowały choroby psychiczne, są bardziej narażeni na ciężkie działania niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Zwłaszcza ciężka depresja występowała dużo częściej u pacjentów, którzy w przeszłości przeżyli depresję.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężką depresję, zgony w wyniku samobójstwa, omamy, zachowania przypominające psychozy oraz katatonię. Należy poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy takie objawy mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenz. 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 nad 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 lekami, podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i efawirenz zmniejszyło się stężenie karbamazepiny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność, jeżeli u pacjenta występowały wcześniej drgawki.

#### Zaburzenia czynności nerek

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

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

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

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

Jeżeli u któregoś pacjenta otrzymującego produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $<1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) lub jeśli klirens kreatyniny zmniejszył się do  $<50$  ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 Zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Ponieważ Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jest produktem złożonym i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami poszczególnych składników nie mogą być zmienione, leczenie produktem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy przerwać, jeśli u pacjenta potwierdzono, że klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l). Przerwanie leczenia produktem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tenofoviru dizoproksyl.

### Wpływ na kości

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

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofoviru dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, u których występuje wysokie ryzyko złamań.

Zmiany w obrębie kości (rzadko przyczyniające się do złamań) mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki (patrz punkt 4.8). W przypadku podejrzenia występowania zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

### Reakcje skórne

Podczas stosowania produktów zawierających poszczególne składniki produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva opisywano występowanie lekkiej lub średnio nasilonej wysypki. Wysypka związana z podawaniem efawirenu zwykle ustępowała podczas kontynuacji leczenia. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem opisano występowanie ciężkiej wysypki połączonej z tworzeniem się pęcherzy, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń (patrz punkt 4.8). Częstość występowania rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona wynosiła około 0,1%. Produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy odstawić, jeśli pojawi się u pacjenta ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Zgromadzone doświadczenia związane ze stosowaniem efawirenu u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należącymi do grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, są ograniczone. Produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, u których wystąpiły zagrażające życiu odczyny skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona) podczas leczenia nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

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



dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

#### Zaburzenia mitochondrialne po narażeniu w okresie życia płodowego

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

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. 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) 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 ból w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Pacjenci z ukrytymi mutacjami HIV-1

Należy unikać podawania połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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 nad produktem złożonym efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności wątroby lub nerek, dlatego też należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

#### Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23,6 mg) sodu w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl, więc każde interakcje zidentyfikowane dla tych substancji mogą dotyczyć produktu

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Badania dotyczące interakcji z tymi substancjami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu złożonego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami zawierającymi składniki: emtrycyabinę lub tenofowiru dizoproksyl. Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi efawirenz, o ile nie jest to niezbędne w celu modyfikacji dawki leku, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna, ze względu na podobieństwo z emtrycyabiną. Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać jednocześnie z dipiwoksyłem adefowiru ani z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

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

Narażenie na efawirenz może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi (np. rytonawirem) lub pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym), hamującymi aktywność CYP3A4 lub CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) i ziele dziurawca), które indukują te enzymy, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia 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 farmakokinetycznych interakcji wskazują, że możliwość wystąpienia interakcji emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z innymi produktami leczniczymi, zachodzących za pośrednictwem CYP, jest mała.

#### Interakcja z testem kanabinolowym

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

#### Przeciwwskazane równoczesne stosowanie

Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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).

#### Worykonazol

Jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenu i worykonazolu jest przeciwwskazane. Ponieważ Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jest produktem złożonym, nie ma możliwości zmiany dawkowania samego efawirenu; dlatego worykonazolu i produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3 i tabela 1).

#### Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva oraz preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca. Stężenie efawirenu w osoczu może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania ziela dziurawca, z powodu indukcji przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących lek i (lub) białek transportujących. Jeśli pacjent już przyjmuje ziele dziurawca, należy je odstawić, sprawdzić poziom wiremii 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).

#### Leki wydłużające odstęp QT

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jednocześnie

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

#### Niezalecane równoczesne stosowanie

##### *Atazanawir i rytonawir*

Brak wystarczających danych w celu ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania atazanawiru i rytonawiru w skojarzeniu połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru ani rytonawiru z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (patrz tabela 1).

##### *Dydanozyna*

Nie jest zalecane jednoczesne podawanie dydanozyny z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

##### *Produkty lecznicze eliminowane przez nerki*

Ponieważ eliminacja emtrycytabiny i tenofowiru z organizmu zachodzi głównie przez nerki, jednoczesne stosowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva z produktami leczniczymi powodującymi ograniczenie czynności nerek lub konkurującymi z nimi w procesie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych (np. cydofowir) może spowodować podwyższenie w surowicy stężeń emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie stosowanych leków.

Należy unikać stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Przykłady niektórych z nich, to między innymi: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir czy interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

#### Inne interakcje

W tabelach poniżej wymieniono interakcje zachodzące między produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva albo jego składnikiem 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 produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
<b>LEKI PRZECIWZAKAŹNE</b>		
<b>Leki przeciwvirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		

<p>Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C<sub>min</sub>: ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Jednoczesne podawanie atazanawiru i rytonawiru z tenofowirem powodowało zwiększenie narażenia na tenofowir. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie atazanawiru i rytonawiru oraz produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva nie jest zalecane.</p>
<p>Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)</p> <p>Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d./200 mg 1 × d./600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)</p>	<p>Atazanawir (<i>pm – po południu</i>): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C<sub>max</sub>: ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C<sub>min</sub>: ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)</p> <p>Atazanawir (<i>pm</i>): AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%) C<sub>max</sub>: ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%) C<sub>min</sub>: ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * W porównaniu z atazanawirem 300 mg podawanym z rytonawirem 100 mg 1 × d. wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C<sub>min</sub> atazanawiru może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność atazanawiru. ** W oparciu o dotychczasowe dane porównawcze. Jednoczesne podawanie efawirenz z atazanawirem i rytonawirem nie jest zalecanie.</p>	
<p>Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>Darunawir, rytonawir, efawirenz (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)</p> <p>*dawki mniejsze niż zalecane; podobnych obserwacji oczekuje się po podaniu z zalecanymi dawkami.</p>	<p>Darunawir: AUC: ↓ 13% C<sub>min</sub>: ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC: ↑ 21% C<sub>min</sub>: ↑ 17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (hamowanie CYP3A4)</p>	<p>Stosowanie połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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 produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva 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 produktem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva. Patrz poniżej – rytonawir.</p>
<p>Darunawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)</p> <p>*dawki mniejsze niż zalecane</p>	<p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C<sub>min</sub>: ↑ 37%</p>	

Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Z powodu różnic w szlakach wydalania, interakcje nie są przewidywane.	Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, szczególnie u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi, chorobami nerek lub przyjmujących środki toksyczne dla nerek.
Fosamprenawir, rytonawir, efawirenz (700 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.	Produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva i fosamprenawir z rytonawirem można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawek. Patrz rytonawir poniżej.
Fosamprenawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	rytonawirem można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawek. Patrz rytonawir poniżej.
Fosamprenawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Indynawir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Indynawir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Podobne zmniejszenie narażenia na indynawir obserwowano podczas podawania indynawiru 1 000 mg co 8 godz. skojarzonego z efawirenzem 600 mg 1 × d (indukcja CYP3A4) Jednoczesne stosowanie efawirenz z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki indynawiru podczas podawania z połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl. Choć nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszonego stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę podczas wyboru schematu leczenia zawierającego zarówno efawirenz, składnik produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva, jak i indynawir.
Indynawir, emtrycytabina (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indynawir, tenofowiru dizoproksyl (800 mg co 8 godz., 245 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki lopinawiru i rytonawiru podczas podawania z połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl. Jednoczesne stosowanie lopinawiru i rytonawiru i produktu Efawirenz/Emtricitabine/

Lopinawir, rytonawir w miękkich kapsułkach lub roztworze do podawania doustnego, efawirenz	Znaczące zmniejszenie ekspozycji na lopinawir powodujące konieczność zmiany dawkowania lopinawiru i rytonawiru. Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu 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 efawirenu (dane archiwalne).	Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecane.
Lopinawir, rytonawir w tabletkach, efawirenz (400 mg, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)  (500 mg, 125 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40%  Stężenia lopinawiru: podobne jak podczas podawania lopinawiru z rytonawirem 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu. Konieczna jest modyfikacja dawki podczas podawania lopinawiru z rytonawirem i efawirenzem. Jednoczesne stosowanie efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz poniżej punkt dotyczący rytonawiru.	
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rytonawir, efawirenz (500 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczór AUC: ↔ Rano C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczór C <sub>max</sub> : ↔ Rano C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) Wieczór C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) (hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP) Jeśli efawirenz był podawany jednocześnie z rytonawirem w dawce wynoszącej 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, takie skojarzenie nie było dobrze tolerowane (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych). Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące tolerancji efawirenu podawanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg, raz lub dwa razy na dobę).	Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 600 mg i produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecane. Podczas stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva z rytonawirem w małej dawce należy uwzględnić możliwość częstszego występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenu z powodu możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych.
Rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rytonawir, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Sakwinawir, rytonawir, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednoczesne stosowanie efawirenz 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 połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl.
Sakwinawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl	Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po podaniu tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie sakwinawiru i rytonawiru oraz produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecane. Stosowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w skojarzeniu z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteaz nie jest zalecane.
Sakwinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Antagoniści CCR5</b>		
Marawirok, efawirenz (100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenz, nie przewiduje się żadnego działania.	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego marawiroku.
Marawirok, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 2 × d./300 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Nie mierzono stężeń tenofowiru, nie przewiduje się żadnego działania.	
Marawirok, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Inhibitory transferu łańcuchów integraz</b>		
Raltegrawir, efawirenz (400 mg jednorazowo, -)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (Indukcja UGT1A1)	Produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i raltegrawir można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawki.
Raltegrawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2× d., -)	Raltegrawir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznan) Tenofowir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegrawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</b>		

NRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z zastosowaniem efawirenzu 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 efawirenzu są różne i jest mało prawdopodobne, aby związki te konkurowały o te same enzymy metaboliczne czy drogi eliminacji.	Z powodu podobieństw pomiędzy lamiwudyną i emtrycytabiną, składnikiem produktu Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 produktu Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.
Dydanozyna, tenofowiru dizoproksyl	Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko objawów niepożądanych mających związek z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki rozwoju zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, przypuszczalnie w następstwie wystąpienia interakcji wewnątrzkomórkowych, powodujących zwiększenie stężenia fosforylowanej (tj. aktywnej) dydanozyny. Podczas leczenia skojarzonego dydanozyną w mniejszej dawce wynoszącej 250 mg i tenofowiru dizoproksylem zgłaszano wysoki wskaźnik niepowodzeń wirusologicznych w ramach kilku badanych kombinacji.	Jednoczesne stosowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva z dydanozyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		



<p>Boceprewir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 600 mg 1 × d.)</p>	<p>Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C<sub>max</sub>: ↔ 8% C<sub>min</sub>: ↓ 44% Efawirenz: AUC: ↔ 20% C<sub>max</sub>: ↔ 11% (indukcja CYP3A – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 25%.</p>	<p>Stężenia minimalne boceprewiru w osoczu zmniejszyły się podczas podawania z efawirem, który jest składnikiem produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva. Wyników klinicznych zaobserwowanego zmniejszenia minimalnego stężenia boceprewiru nie poddano bezpośredniej ocenie.</p>
<p>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.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
	<p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	
<p>Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva i sofosbuwir można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.</p>

Symeprewir, efawirenz (150 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 25%. (indukcja CYP3A4)	Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawiremzem, składnikiem produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva, prowadziło do znaczącego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu z powodu indukcji CYP3A przez efawirenz, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne stosowanie symeprewiru z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva nie jest zalecane.
Symeprewir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ symeprewir i emtrycytabina wydalone są różnymi szlakami.	
Symeprewir, tenofowiru dizoproksyl (150 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Symeprewir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 25%.	
<b>Antybiotyki</b>		
Klarytromycyna, efawirenz (500 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Nie jest znane znaczenie kliniczne zmian stężeń klarytromycyny w osoczu. Można rozważyć zastosowanie leków alternatywnych względem klarytromycyny (np. azytromycyny). Nie przeprowadzono badań dotyczących innych antybiotyków makrolidowych, takich jak erytromycyna, w skojarzeniu z połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl.
Klarytromycyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Klarytromycyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Leki przeciwprątkowe</b>		
Ryfabutyna, efawirenz (300 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)	Jeśli jednocześnie stosuje się produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva, należy zwiększyć dobową dawkę ryfabutyny o 50%. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu jednocześnie z produktem Efawirenz/Emtricitabine/

Ryfabutyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Tenofovir disoproxil Zentiva, należy rozważyć podwojenie jej dawki. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione.
Ryfabutyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2).
Ryfampicyna, efawirenz (600 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)	Podając pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w skojarzeniu z ryfampicyną,
Ryfampicyna, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ryfampicyna: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	dotatkowe 200 mg/dobę (łącznie 800 mg) efawirenz może spowodować podobne narażenie na lek, jak dobową dawkę 600 mg efawirenz, przyjmowaną bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się modyfikacji dawki ryfampicyny podczas jednoczesnego podawania z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Ryfampicyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	dotatkowe 200 mg/dobę (łącznie 800 mg) efawirenz może spowodować podobne narażenie na lek, jak dobową dawkę 600 mg efawirenz, przyjmowaną bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się modyfikacji dawki ryfampicyny podczas jednoczesnego podawania z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
<b>Leki przeciwgrzybicze</b>		
Itrakonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itraconazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Ponieważ nie można zalecić ściśle określonej dawki, podczas stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jednocześnie z itraconazolem należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwgrzybiczego.
Itrakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Itrakonazol, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Pozakonazol, efawirenz (-/400 mg 1 × d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (Indukcja UDP-G)	Należy unikać podawania pozakonazolu w skojarzeniu z produktem Efawirenz/Emtricitabine/
Pozakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Tenofovir disoproxil Zentiva, chyba, że korzyść dla pacjenta przeważa nad ryzykiem.
Pozakonazol, tenofowiru dizoprosylu	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, efawirenz (200 mg 2 × d./, 400 mg 1 × d.)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych) Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie efawirenz i worykonazolu w standardowych dawkach (patrz punkt 4.3).	Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva jest produktem złożonym zawierającym stałe dawki składników, z tego względu zmiana dawki efawirenz nie jest możliwa. Dlatego nie można jednocześnie stosować worykonazolu i produktu Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.
Worykonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, tenofowiru dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Leki przeciwmalaryczne</b>		
Artemeter, lumefantryna, efawirenz (tabletki 20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 doby; 600 mg 1 × d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihydroartemizynina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (indukcja CYP3A4)	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva 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 dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, efawirenz (250 mg i 100 mg jednorazowo, 600 mg 1 × d.)	Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Należy unikać podawania atowakwonu i proguanilu w skojarzeniu z produktem Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, tenofowiru dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		

Karbamazepina, efawirenz (400 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenz: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenz lub karbamazepiny.	Podczas stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva 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 produkt Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva 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 efawirenz. Ograniczone dane świadczą, że brak też znaczącego klinicznie działania na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	Można podawać produkt Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva 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.	
Wigabatryna, efawirenz Gabapentyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ wigabatryna i gabapentyna wydalane są wyłącznie w postaci niezmienionej z moczem i jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji co efawirenz.	Produkt Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva i wigabatryna lub gabapentyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Wigabatryna, emtrycytabina Gabapentyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, tenofowiru dizoproksyl Gabapentyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</b>		
Warfaryna, efawirenz Acenokumarol, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmniejszać stężenie warfaryny lub acenokumarolu w osoczu oraz ich działanie.	Może być konieczna modyfikacja dawki warfaryny lub acenokumarolu w czasie jednoczesnego podawania z produktem Efawirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.

<b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>		
<b>Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)</b>		
Sertralina, efawirenz (50 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (indukcja CYP3A4)	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva, dawkę sertraliny należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej.
Sertralina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sertralina, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, efawirenz (20 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Paroksetyna: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva i paroksetyna można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Paroksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ profil metaboliczny fluoksetyny jest zbliżony do profilu paroksetyny, tj. silnie hamuje CYP2D6, należy spodziewać się podobnego braku interakcji dla fluoksetyny.	Produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva i fluoksetyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Fluoksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy</b>		
Bupropion, efawirenz [150 mg jednorazowo (o przedłużonym uwalnianiu), 600 mg 1 × d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6)	Dawkę bupropionu należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki bupropionu. Modyfikacja dawki efawirenz nie jest konieczna.
Bupropion, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Bupropion, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE</b>		
<b>Antagoniści kanału wapniowego</b>		

Diltiazem, efawirenz (240 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcja CYP3A4) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenz nie zostało uznane za istotne klinicznie.	Dawkę diltiazemu podawanego jednocześnie z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego diltiazemu).
Diltiazem, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Diltiazem, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Werapamil Felodypina Nifedypina Nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem. Jeśli jednocześnie stosuje się efawirenz z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężenia antagonisty kanału wapniowego.	Dawki antagonistów kanału wapniowego, stosowanych jednocześnie z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danego antagonisty kanału wapniowego).
<b>PRODUKTY LECZNICZE OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW</b>		
<b>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</b>		
Atorwastatyna, efawirenz (10 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego atorwastatyny).
Atorwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atorwastatyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d./600 mg 1 × d.)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może

Prawastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	być konieczna modyfikacja dawki prawastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu
Prawastatyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcja CYP3A4) 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 produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego symwastatyny).
Symwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Można podawać produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w skojarzeniu z rosuwastatyną bez modyfikacji dawek.
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 efawirem.	
Rosuwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rosuwastatyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>		
Doustne: Etynyloestradiol + norgestymat, efawirenz (0,035 mg + 0,25 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (aktywny metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (Indukcja metabolizmu) Efawirenz: brak klinicznie istotnych interakcji. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych oddziaływań.	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etynyloestradiol, tenofowiru dizoproksyl (-, 245 mg 1 × d.)	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	



Norgestymat, etynyloestradiol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wstrzyknięcia: octan depomedroksyprogesteronu (DMPA), efawirenz (150 mg DMPA domięśniowo w dawce jednorazowej)	W trwającym 3 miesiące badaniu interakcji leków 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	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można oczekiwać zmniejszonego narażenia na etonogestrel (indukcja CYP3A4). Istnieją doniesienia o braku skuteczności antykoncepcji u pacjentek stosujących etonogestrel w skojarzeniu z efawirenzem po wprowadzeniu produktu do obrotu.	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etonogestrel, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Etonogestrel, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus), efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. ↓ Można oczekiwać zmniejszenia stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie przewiduje się, by leki immunosupresyjne miały wpływ na stężenie efawirenz.	Może być konieczna modyfikacja dawki leku immunosupresyjnego. Podczas rozpoczęcia lub przerwania leczenia produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia leków immunosupresyjnych przez przynajmniej dwa tygodnie (do osiągnięcia stabilnego stężenia).
Takrolimus, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksylu (0,1 mg/kg 1 × d., 200 mg/245 mg 1 × d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Tenofowiru dizoproksyl: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	
<b>OPIOIDY</b>		

Metadon, efawirenz (35-100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu przeprowadzonym z udziałem osób zakażonych HIV oraz przyjmujących dożylnie narkotyki jednoczesne stosowanie efawirenz i metadonu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia metadonu w osoczu i wystąpieniem objawów zespołu odstawienia opioidów. Aby złagodzić objawy zespołu odstawienia, dawkę metadonu zwiększono średnio o 22%.	Należy unikać jednoczesnego podawania z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3).
Metadon, tenofowiru dizoproksyl (40-110 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	-
Metadon, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Buprenorfina, nalokson, efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Pomimo zmniejszenia ekspozycji na buprenorfinę, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia. Modyfikacja dawki może nie być konieczna podczas jednoczesnego podawania z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva.
Buprenorfina, nalokson, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	
Buprenorfina, nalokson, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	

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

#### Badania z innymi produktami leczniczymi

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania efawirenz z azytromycyną, cetyryzyną, fozamprenawirem z rytonawirem, lorazepamem, nelfinawirem, zydowudyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi wodorotlenek glinu lub magnezu, famotydyną czy flukonazolem. Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwych interakcji efawirenz 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, nelfinawirem czy rybawiryną.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym (patrz poniżej i punkt 5.3)

Kobiety przyjmujące produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva powinny wykonać test wykrywający ciążę.

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia produktem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 efawirenu, zaleca się stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

### 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 jakiegokolwiek tabletki złożone o ustalonej dawce zawierające efawirenz) w pierwszym trymestrze ciąży. Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny i 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, odnotowano dla tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami a przyjmowaniem efawirenu 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 przeciwtretowirusowe (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze kobiety stosowały efawirenz, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka stwierdzono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad wrodzonych była zbliżona do obserwowanej u dzieci eksponowanych na schematy leczenia niezawierające efawirenu (matek leczonych przeciwtretowirusowo), a także u dzieci matek z grupy kontrolnej, które to matki nie były zakażone HIV. Częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1 000 żywych urodzeń.

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

#### *Emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl*

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1 000 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).

Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu.

### Karmienie piersią

Efawirenz, emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków lub dzieci. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci. Dlatego produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Ogólnie zaleca się, aby matki zarażone HIV nie karmiły piersią ze względu na możliwość przeniesienia HIV na niemowlęta.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu efawirenu, 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 maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Skojarzenie efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu badano u 460 pacjentów podczas badań klinicznych połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl w postaci tabletek (badanie AI266073) lub podczas badań pojedynczych składników (badanie GS-01-934). Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze stwierdzonymi podczas wcześniejszych badań pojedynczych składników. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów leczonych przez okres do 48 tygodni w badaniu AI266073, uznanych za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl, zaliczono 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 doprowadzającą do zgonu).

Zanotowano również rzadko zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek oraz zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), niekiedy prowadzące do zaburzeń kości (co niekiedy przyczynia się do złamań kości). U pacjentów przyjmujących połączenie efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV oraz HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Podawanie połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl razem z jedzeniem może zwiększać narażenie na efawirenz i przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane z zastosowaniem produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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 zmniejszającym się nasileniem. 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 połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl disoproxil Zentiva:* związane z leczeniem objawy niepożądane, uznawane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie wynikające ze stosowania produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl, odnotowane w badaniu klinicznym AI266073 (trwającym do 48 tygodni; n=203), a niezwiązane z działaniem jednego ze składników produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl, obejmują:

Często:

- jadłowstręt.

Niezbyt często:

- suchość w jamie ustnej,
- nieskładna mowa,
- zwiększone łaknienie,
- osłabienie popędu płciowego,
- ból mięśni.

**Tabela 2: działania niepożądane związane z połączeniem efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl, przedstawione w powiązaniu ze składnikiem, któremu przypisuje się wywoływanie danego działania niepożądanego**

	<b>Efawirenz</b>	<b>Emtrycytabina</b>	<b>Tenofowiru dizoproksyl</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Często		neutropenia	
Niezbyt często		niedokrwistość <sup>1</sup>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Często		reakcja uczuleniowa	
Niezbyt często	nadwrażliwość		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Bardzo często			hipofosfatemia <sup>2</sup>
Często	hipertrójglicerydemia <sup>3</sup>	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często	hipercholesterolemia <sup>3</sup>		hipokalemia <sup>2</sup>
Rzadko			kwasica mleczanowa
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Często	depresja (ciężka w 1,6% przypadków) <sup>3</sup> , stany lękowe <sup>3</sup> , niezwykle <sup>3</sup> 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 emocjonalna <sup>3</sup> , splątanie <sup>3</sup> , agresja <sup>3</sup> , katatonია <sup>3</sup>		
Rzadko	dokonane samobójstwo <sup>3,4</sup> , urojenia <sup>3,4</sup> , nerwica <sup>3,4</sup>		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
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		
<b>Zaburzenia oka</b>			
Niezbyt często	niewyraźne widzenie		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			
Niezbyt często	szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Niezbyt często	uderzenia gorąca		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
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
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
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>1</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
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Bardzo często		zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często			rabdomioliza <sup>2</sup> , osłabienie mięśni <sup>2</sup>
Rzadko			rozmiękanie kości (odczuwane jako bóle kostne i niekiedy przyczyniające się do złamań kości) <sup>2,4</sup> , miopatia <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
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
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
Niezbyt często	ginekomastia		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
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 efawirenzu, emtrycytabiny, jak i tenofowiru dizoprosyłu. 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 lekkim lub umiarkowanym, pojawiających się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia efawirenzem. U większości pacjentów wysypka ustąpiła w ciągu miesiąca, podczas dalszego leczenia efawirenzem. Produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. Jeśli wznowi się stosowanie produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl, zaleca się podawanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

### *Objawy psychiczne*

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

### *Objawy ze strony układu nerwowego*

Są często związane z efawirenzem – jednym ze składników produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. 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 połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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 połączenie efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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).

### *Interakcja z dydanozyną*

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i dydanozyny, ponieważ powoduje to zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy w 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), 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 długotrwanie 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 połączenia efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

### Inne szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie badano działania produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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 produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pacjenta, u którego stwierdzono lekkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2).

#### *Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV lub HCV*

W badaniu GS-01-934 tylko ograniczona liczba pacjentów zakażona była jednocześnie HBV (n=13) lub HCV (n=26). Profil objawów niepożądanych efawirenzu, emtrycytabiny i 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 efawirenzu, 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 adenozyne.

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 efawirenu 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 ( $C_{max}$ ) efawirenu 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 efawirenu 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 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nad efawirenzem, 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, newirapiny i delawirdyny *in vitro* wykazały, że podstawienie K103N niesie ze sobą utratę podatności na wszystkie trzy leki z grupy NNRTI.

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

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

#### *Oporność in vivo (pacjenci nieprzyjmujący wcześniej leków przeciwtretowirusowych)*

W trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków przeciwtretowirusowych, w którym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru 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 lek był wcześniej odstawiony (patrz punkt *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*). W tygodniu 144:

- Mutację M184V/I stwierdzono w 2 z 19 (10,5%) badanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl oraz w 10 z 29 (34,5%) badanych izolatach w grupie otrzymującej efawirenz i lamiwudynę z zydowudyną (wartość  $p < 0,05$ , porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną + tenofowiru dizoproksylem 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**

	<b>Efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl (N=244)</b>		<b>Efawirenz + lamiwudyna z zydowudyną (N=243)</b>	
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 K101E G190A/S Y188C/H	8	(42%)	18*	(62%)
V108I P225H	3	(16%)	3	(10%)
	2	(10,5%)	4	(14%)
	1	(5%)	2	(7%)
	1	(5%)	1	(3%)
	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 produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl na czczo, odnotowano 3 dodatkowe przypadki oporności. Wszyscy 3 pacjenci otrzymywali przez 144 tygodnie produkt złożony o ustalonym składzie zawierający lamiwudynę i zydowudynę (Combivir) oraz efawirenz, a następnie zmieniono leczenie na produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl. W 240. tygodniu (96 tygodni stosowania produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl) i w 204. tygodniu (60 tygodni stosowania produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl) u dwóch pacjentów z potwierdzonym ponownym zwiększeniem miana wirusa wystąpiły podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI), w tym podstawienia w odwrotnej transkryptazie K103N, V106V/I/M i Y188Y/C. U trzeciego pacjenta w chwili wkroczenia do przedłużonej fazy badania z zastosowaniem produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl występowały uprzednio podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI) oraz podstawienie w odwrotnej transkryptazie M184V związane z opornością na emtrycytabinę. W 180. tygodniu (36 tygodni stosowania produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl) nie stwierdzono u niego optymalnej odpowiedzi wirusologicznej i wystąpiły u niego podstawienia K65K/R, S68N i K70K/E związane z opornością na NRTI.

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 144 tygodnie, prowadzonym metodą otwartej próby, badaniu klinicznym z randomizacją (GS-01-934), w którym pacjenci zakażeni HIV-1, wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo, przyjmowali albo 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). 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 produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl przyjmowanego na czczo. Dostępne są dane zebrane u 286 pacjentów, u których zmieniono leczenie na produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl: 160 pacjentów przyjmowało uprzednio skojarzenie efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, zaś 126 przyjmowało skojarzenie lamiwudyny, zydowudyny i efawirenu. U pacjentów z obu początkowych grup leczenia, którzy następnie otrzymywali produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, utrzymano wysoki wskaźnik zmniejszenia miana wirusa. Po 96 tygodniach leczenia produktem złożonym efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u 82% pacjentów miano RNA HIV-1 w osoczu pozostawało  $< 50$  kopii/ml, a u 85% pacjentów  $< 400$  kopii/ml (analiza w populacji zgodna z zaplanowanym leczeniem - ITT, brak danych = wynik negatywny).

Badanie AI266073 było trwającym 48 tygodni, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją u pacjentów zakażonych HIV, porównującym skuteczność działania produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl 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 produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl (efawirenz, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl). Produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl był podawany na czczo (patrz punkt 4.2). U pacjentów nigdy nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe ani mutacji HIV-1

wywołujących oporność na którykolwiek z trzech składników produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl, stwierdzono natomiast w punkcie wyjścia zmniejszenie wirerii, utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy. Dokonano zmiany leczenia na produkt złożony 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 produkt złożony 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 produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl podawano pacjentom ze stwierdzonym zmniejszeniem wirerii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego**

Punkt końcowy	Grupa leczenia		Różnice między leczeniem produktem złożonym efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl a pierwotnym schematem leczenia (95% CI)
	Produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl (N = 203) n/N (%)	Kontynuacja pierwotnego schematu leczenia (N = 97) n/N (%)	
<b>Pacjenci z RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml</b>			
COW (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
M = Wykluczony	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% do 6,7%)
M = Wynik negatywny	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% do 9,3%)
Zmodyfikowana metoda LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% do 2,7%)
<b>Pacjenci z RNA HIV-1 &lt; 200 kopii/ml</b>			
COW (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
M = Wykluczony	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% do 4,2%)
M = Wynik negatywny	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

COW (KM): czysta odpowiedź wirusologiczna oceniana metodą Kaplana-Meiera M: brak danych

Zmodyfikowana metoda LOCF (ang. last observation carried forward, 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 produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl [(92,4% vs 94,0% dla COW (analiza wrażliwości) odpowiednio dla pacjentów leczonych produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva oraz SBR; różnica (95% CI) wyniosła -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. W grupie uprzednio leczonej NNRTI wskaźnik odpowiedzi wynosił 98,9% vs 97,4% odpowiednio dla pacjentów leczonych produktem złożonym efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl oraz SBR: różnica (95% CI) wyniosła 1,4% (-4,0%, 6,9%).

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

**Tabela 5: Utrzymywanie odpowiedzi wirusologicznej [Kaplana-Meiera % (błąd standardowy) [95%CI]] w 48. tygodniu u wcześniej leczonych pacjentów z HIV 1 RNA < 75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia, w którym zmieniono lek na produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl zgodnie z wcześniejszym przeciwretrowirusowym schematem dawkowania (baza danych pacjentów Kaiser Permanente)**

Wcześniejsze leczenie składnikami produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl (N=299)	Wcześniejsze leczenie NNRTI (N=104)	Wcześniejsze leczenie PI (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%; 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%; 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%; 98,3%]

Obecnie brak danych pochodzących z badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych intensywnie. Brak doświadczeń klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia przeciwretrowirusowego schematem pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

#### Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV

Z ograniczonego doświadczenia klinicznego z udziałem pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV wynika, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, 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 produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu stosowano odrębne postaci farmaceutyczne efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, podawane oddzielnie pacjentom zakażonym HIV. Biorównoważność jednej tabletki powlekanej produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva z jedną tabletką powlekaną efawirenzu 600 mg plus jedna kapsułka twarda emtrycytabiny 200 mg i jedna tabletką powlekaną tenofowiru dizoproksylu 245 mg (równoważna z 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru), 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 (n=45)			Emtrycytabina (n=45)			Tenofowiru dizoproksyl (n=45)		
	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90% CI)	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90% CI)	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90% CI)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
<b>AUC<sub>0-last</sub> (ng·h/ml)</b>	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
<b>AUC<sub>inf</sub> (ng·h/ml)</b>	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

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

Wartość referencyjna: pojedyncza dawka - tabletki efawirenu 600 mg, kapsułka emtrycytabiny 200 mg i tabletki 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 ( $C_{max}$ ) wynosiło  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) {średnia  $\pm$  odchylenie standardowe (SD)[współczynnik wariancji (%CV)]},  $C_{min}$  w stanie stacjonarnym wynosiło  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%), a AUC wynosiło  $184 \pm 73 \mu\text{M} \times \text{h}$  (40%).

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

Po podaniu pojedynczej dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu na czczo pacjentom zakażonym HIV-1, maksymalne stężenia tenofowiru wystąpiły w ciągu jednej godziny, a wartości  $C_{max}$  i AUC (średnia  $\pm$  SD) (%CV) wynosiły odpowiednio  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%) i  $2\ 287 \pm 685 \text{ ng} \times \text{h/ml}$  (30%). Biodostępność tenofowiru po doustnym podaniu tenofowiru dizoproksylu pacjentom na czczo wynosiła w przybliżeniu 25%.

### Wpływ pokarmu

Nie oceniano farmakokinetyki produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl w obecności pokarmu.

Podawanie kapsułki efawirenu z posiłkiem bogatotłuszczowym zwiększało średnią wartość AUC i  $C_{max}$  efawirenu 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  $C_{max}$  o 16% i 13,5% bez wpływu na te parametry emtrycytabiny.

Zaleca się stosowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na czczo, gdyż pokarm może zwiększyć narażenie na efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości objawów niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przewiduje się, że narażenie na tenofowir (AUC) po podaniu produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl na czczo będzie o 30% mniejsze w porównaniu z podaniem samego tenofowiru dizoproksylu podczas posiłku (patrz punkt 5.1).

### Dystrybucja

Efawirenz silnie wiąże się 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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  $\mu\text{g/ml}$ . Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru wynosiła w przybliżeniu 800 ml/kg. Po podaniu doustnym tenofowir rozmieszcza się po całym organizmie.

### Metabolizm

Badania u ludzi oraz *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wykazały, że efawirenz metabolizowany jest przede wszystkim przez układ CYP do metabolitów hydroksylowanych, które ulegają następnie glukuronizacji. Metabolity te są w zasadzie nieczynne w stosunku do HIV-1.

Badania *in vitro* świadczą, że CYP3A4 oraz CYP2B6 są głównymi izoenzymami warunkującymi przemianę efawirenu 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 efawirenu 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. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) zmniejsza się w obecności efawirenu (patrz punkt 4.5, tabela 1). Mimo że dane uzyskane w warunkach *in vitro* wskazują, że efawirenz hamuje CYP2C9 i CYP2C19, odnotowano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu, jak również o zmniejszeniu narażenia na substraty tych enzymów w przypadku jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Wynik netto jednoczesnego stosowania nie jest wyjaśniony.

Przemiana emtrycytabiny jest ograniczona. Metabolizm emtrycytabiny obejmuje oksydację części tiolowej cząsteczki z utworzeniem diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% podanej dawki) i sprzężanie 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 leku z udziałem głównych ludzkich izoenzymów CYP, uczestniczących w metabolizmie leku. Emtrycytabina nie hamowała także aktywności urydynotransferazy 5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronizację.

#### Eliminacja

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

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

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

#### Wiek

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

#### Płeć

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

#### Grupa etniczna

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



### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl nie była badana u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności nerek

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

Parametry farmakokinetyczne określano po podaniu pojedynczej dawki 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; lekkie zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 50 do 79 ml/min; umiarkowane zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 30 do 49 ml/min; ciężkie zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny wynosi 10 do 29 ml/min).

Średnie (%CV) narażenie na emtrycytabinę u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z  $12 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (25%) u osób o prawidłowej czynności nerek odpowiednio do  $20 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (6%),  $25 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (23%) oraz  $34 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (6%) u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Średnie (%CV) narażenie na tenofowir u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z  $2,185 \text{ ng} \times \text{h/ml}$  (12%) przy prawidłowej czynności nerek odpowiednio do  $3,064 \text{ ng} \times \text{h/ml}$  (30%),  $6,009 \text{ ng} \times \text{h/ml}$  (42%) oraz  $15,985 \text{ ng} \times \text{h/ml}$  (45%) u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), wymagających hemodializ, narażenie na lek między dializami zwiększało się znacznie w ciągu 72 godzin do  $53 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (19%) dla emtrycytabiny i w ciągu 48 godzin do  $42,857 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (29%) dla tenofowiru.

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

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

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl u pacjentów zakażonych HIV i mających zaburzenia czynności wątroby. Produkt złożony efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produktu złożonego efawirenz + emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) oraz nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu dotyczącym dawek jednorazowych efawirenz u jednego pacjenta z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), zaobserwowano podwojenie okresu półtrwania produktu, co wskazuje, że stopień kumulacji może być znacznie większy. W badaniu dotyczącym dawek wielokrotnych efawirenz u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), nie wykazano znaczących zmian farmakokinetyki efawirenz, w porównaniu do kontroli. Nie było wystarczających danych do ustalenia, czy występowanie umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) wpływa na farmakokinetykę efawirenz.

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

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Efavirenz

Niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano przerost dróg żółciowych u małp cynomolgus, którym przez  $\geq 1$  rok podawano efawirenz w dawce dającej około dwukrotnie większą średnią wartość AUC niż dawki zalecane u ludzi. Przerost dróg żółciowych cofał się po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małp, które otrzymywały efawirenz przez  $\geq 1$  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 u ich samców. 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.

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

#### Emtrycytabina

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

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

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych, w teście Ames oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy DNA (UDS, ang. unscheduled DNA synthesis) 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 tenofowiru dizoproksyl zmniejszył 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

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa

Hydroksypropyloceluloza

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian (E572)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 30 dni.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w polipropylenową nakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci i zgrzewane zabezpieczenie z folii aluminiowej.

Butelka zawiera 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający (w pojemniku).

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Tekturowe pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w 1 butelce oraz tekturowe pudełko zawierające 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania oraz innego postępowania**

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

Butelkę otworzyć przez naciśnięcie wieczka zabezpieczającego przed dziećmi i przekroczenie go w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska.

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

EU/1/17/1210/001

EU/1/17/1210/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2017

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2018

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