

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletkę).

Tabletkę powlekane Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka są jasnopomarańczoworóżowymi, owalnymi, obustronnie wypukłymi tabletkami powlekanymi ze ściętymi krawędziami. Wymiary tabletkę: 20 x 11 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jest złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir. Wskazany jest w leczeniu osób dorosłych, w wieku 18 lat i starszych, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), u których doszło do zmniejszenia wirēmii do poziomu RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po stosowaniu dotychczasowej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej przez ponad 3 miesiące. Przed rozpoczęciem pierwszego schematu terapii przeciwretrowirusowej należy upewnić się, że u pacjenta nie było niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na 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 Krka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

### *Dorośli*

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

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

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

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

Przewiduje się, że narażenie na tenofovir (AUC) będzie o około 30% mniejsze po podaniu produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na czczo niż po podaniu podczas posiłku pojedynczego składnika, dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące klinicznego znaczenia zmniejszonego narażenia farmakokinetycznego na lek. U pacjentów ze zmniejszeniem wiremii można się spodziewać, że znaczenie kliniczne tego zjawiska będzie ograniczone (patrz punkt 5.1).

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

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

*Modyfikacja dawki leku:* jeśli u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej jednocześnie stosuje się produkt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka pacjentom w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCl < 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczna jest

modyfikacja przerwy między podaniem dawki emtrycytabiny a podaniem dawki dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pacjentów należy uważnie 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 Krka 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 leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

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

Równoczesne podawanie worykonazolu. Efavirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu. Ponieważ Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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

- odstęp 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 odstęp QTc (działanie proarytmiczne).

Do takich leków należą:

- leki przeciwartymiczne 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/Tenofowir disoproxil Krka nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi te same substancje czynne: emtrycytabinę lub dizoproksyl tenofowir. Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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/Tenofowir disoproxil Krka nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka nie należy stosować jednocześnie z dipiwoksyłem adefowiru ani z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

Równoczesne podawanie produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka i dydanozyny nie jest zalecane, ponieważ po równoczesnym podawaniu z dizoproksylem tenofowirem 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.

Równoczesne podawanie produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka i sofosbuwiru oraz welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru nie jest zalecane, ponieważ po równoczesnym podawaniu z efawirenzem może nastąpić zmniejszenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu, co prowadzi do ograniczenia działania leczniczego sofosbuwiru i welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.5).

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

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

##### Zmiana leczenia z przeciwretrowirusowego inhibitora proteazy

Obecnie dostępne dane wskazują na następującą tendencję, że u pacjentów poddawanych leczeniu

przeciwwirusowemu inhibitorami proteazy zmiana na produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofovir 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lub inne leki przeciwwirusowe 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 przeciwwirusowej 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 produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka z pokarmem może zwiększać narażenie na efawirenz (patrz punkt 5.2) i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zaleca się przyjmowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na czczo, najlepiej przed snem.

#### Choroby wątroby

Nie ustalono farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofovir u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 przeciwwirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeżeli stwierdza się pogorszenie w przebiegu choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy do wartości przewyższających 5-krotnie górną granicę wartości prawidłowych, należy rozważyć stosunek korzyści z kontynuowania leczenia produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 uwzględnić 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 efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostały ustalone. W badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina i tenofowir, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu, wykazywały działanie przeciw HBV (patrz punkt 5.1). Z ograniczonego doświadczenia klinicznego wynika, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowir działają przeciwko HBV, kiedy stosowane są w celu opanowania zakażenia HIV w skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej. Zaprzeszczenie leczenia efawirenzem/emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowirem u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Jeśli pacjent zakażony równocześnie HIV i HBV zaprzestaje leczenia produktem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, należy ściśle kontrolować zarówno jego stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych, przez co najmniej 4 miesiące po odstawieniu produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. 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 efawirenu/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

#### 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. Złuszczza ciężka depresja występowała duzo częściej u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli depresję. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężką depresję, zgony w wyniku samobójstwa, omamy, zachowania przypominające psychozy oraz katatonię. Należy poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy takie objawy mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenu. 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 dizoproksylem tenofowirem. Ból głowy odnotowano w badaniach klinicznych nad emtrycytabiną (patrz punkt 4.8). Objawy ze strony układu nerwowego, związane z efawirenzem, zwykle rozpoczynały się w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2-4 tygodniach. Należy poinformować pacjenta, że gdyby takie działania niepożądane wystąpiły, jest prawdopodobne, że ustąpią w trakcie dalszego stosowania leku oraz że takie objawy nie zwiastują rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

### Drgawki

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

### Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się podawania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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 dizoproksylu tenofowiru, czego nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy unikać podawania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich odstawieniu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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 dizoproksylem tenofowirem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

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

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) lub jeśli klirens kreatyniny zmniejszył się do  $< 50$  ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu



(patrz punkt 4.8 Zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). Ponieważ Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jest produktem złożonym i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami poszczególnych składników nie mogą być zmienione, leczenie produktem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny. Jeżeli wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lub gdy konieczna jest modyfikacja dawkowania, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir.

### Wpływ na kości

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano dizoproksyl tenofowir 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 dizoproksyl tenofowir. 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 dizoproksylem tenofowirem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na wysokie ryzyko złamań.

Zmiany w obrębie kości (rzadko przyczyniające się do złamań) mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula 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 efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir 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 leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

#### Martwica kości

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

#### Pacjenci z ukrytymi mutacjami HIV-1

Należy unikać podawania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności wątroby lub nerek, dlatego też należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

## Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

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

Produkt leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka zawiera efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir, więc każde interakcje zidentyfikowane dla tych substancji mogą dotyczyć produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Badania dotyczące interakcji z tymi substancjami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu złożonego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami zawierającymi składniki: emtrycytabinę lub dizoproksyl tenofowir. Produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna, ze względu na podobieństwo z emtrycytabiną. Produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy podawać jednocześnie z dipiwoksylem adefowiru ani z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru.

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

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

## Interakcja z testem kanabinolowym

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

### Przeciwwskazane równoczesne stosowanie

Produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka nie można stosować jednocześnie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż hamowanie ich metabolizmu może prowadzić do wystąpienia ciężkich zdarzeń zagrażających życiu (patrz punkt 4.3).

#### *Elbaswir/grazoprewir*

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu Atripla z elbaswirem/grazoprewirem, ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir (patrz punkt 4.3 i Tabela 1).

#### *Worykonazol*

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

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka oraz ziela dziurawca lub 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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QTc lub mogą prowadzić do wystąpienia arytmii typu torsade de pointes, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących grup: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol), cyzapryd, flekainid, niektóre leki przeciwmalaryczne i metadon (patrz punkt 4.3).

### Niezalecane równoczesne stosowanie

#### *Atazanawir i rytonawir*

Brak wystarczających danych w celu ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania atazanawiru i rytonawiru w skojarzeniu z efawirenzem/emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowirem. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru ani rytonawiru z produktem leczniczym Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka (patrz tabela 1).

#### *Dydanozyna*

Nie jest zalecane jednoczesne podawanie dydanozyny z produktem leczniczym Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

#### *Sofosbuwir i welpataswir oraz sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir*

Nie zaleca się jednoczesnego podawania sofosbuwiru i welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru z produktem leczniczym

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

*Produkty lecznicze eliminowane przez nerki*

Ponieważ eliminacja emtrycytabiny i tenonofowiru z organizmu zachodzi głównie przez nerki, jednoczesne stosowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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/Tenofowir disoproxil Krka 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 tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje między produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir lub jego poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako "↑", zmniejszenie stężenia jako "↓", brak zmiany stężenia jako "↔", dawkowanie dwa razy na dobę jako "2 x d", raz na dobę jako "1 x d" i co 8 godzin jako "co 8 godz."). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

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

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia 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 leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<b>LEKI PRZECIWKAZAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	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.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru i rytonawiru oraz produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka nie jest zalecane.
Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d., 600 mg 1 x d., przyjmowane podczas posiłku)	Atazanawir (pm – po południu): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	
Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 x d./200 mg 1 x d./ 600 mg 1 x d., przyjmowane podczas posiłku)	Atazanawir (pm – po południu): 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 efawirenu. Zmniejszenie wartości C <sub>min</sub> atazanawiru może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność atazanawiru. ** W oparciu o dotychczasowe dane porównawcze. Jednoczesne podawanie efawirenu z atazanawirem i rytonawirem nie jest zalecanie.	
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir, rytonawir, efawirenz (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)  *dawki mniejsze niż zalecane; podobnych obserwacji oczekuje się po podaniu z zalecanymi dawkami.	Darunawir: AUC: ↓ 13% C <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)	Stosowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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 Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 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 leczniczym
Darunawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)  *dawki mniejsze niż zalecane	Darunawir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka. Patrz poniżej – rytonawir. Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, szczególnie u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi, chorobami nerek lub przyjmujących środki toksyczne dla nerek.
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Z powodu różnic w szlakach wydalania, interakcje nie są przewidywane.	
Fosamprenawir, rytonawir, efawirenz (700 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.	Produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka i fosamprenawir z rytonawirem można stosować w skojarzeniu bez modyfikacji dawek. Patrz rytonawir poniżej.
Fosamprenawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fosamprenawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Indynawir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↔ C <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	Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania indynawiru podczas podawania z produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka. Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszonego stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję

	<p>indynawiru 1 000 mg co 8 godz. skojarzonego z efawirenzem 600 mg 1 × d (indukcja CYP3A4).</p> <p>Jednoczesne stosowanie efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.</p>	<p>farmakokinetyczną należy brać pod uwagę podczas wyboru schematu leczenia zawierającego zarówno efawirenz, składnik produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, jak i indynawir.</p>
<p>Indynawir, emtrycytabina (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)</p>	<p>Indynawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Indynawir, dizoproksyl tenofowir (800 mg co 8 godz., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Indynawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Lopinawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)</p> <p>Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia nerek.</p>	<p>Brak wystarczających danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania lopinawiru i rytonawiru podczas podawania z produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Jednoczesne stosowanie lopinawiru i rytonawiru i produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie jest zalecane.</p>
<p>Lopinawir, rytonawir w miękkich kapsułkach lub roztworze do podawania doustnego, efawirenz</p>	<p>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).</p>	
<p>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.)</p>	<p>Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40%</p> <p>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.</p>	
<p>Lopinawir, rytonawir,</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących</p>	

emtrycytabina	interakcji.	
Rytonawir, efawirenz (500 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>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 efawirenz podawanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg, raz lub dwa razy na dobę).</p>	Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 600 mg i produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka nie jest zalecane. Podczas stosowania produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka z rytonawirem w małej dawce należy uwzględnić możliwość częstszego występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenz z powodu możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych
Rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sakwinawir, rytonawir, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednoczesne stosowanie 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 produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka.
Sakwinawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowir	Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po podaniu dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z rytonawirem wzmocnionym sekwinawirem.	Jednoczesne stosowanie sakwinawiru i rytonawiru oraz produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka nie jest zalecane. Stosowanie produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka 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.)	<p>Marawirok: AUC<sub>12h</sub>: ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62)</p> <p>Nie mierzono stężeń efawirenz, nie przewiduje się żadnego działania.</p>	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego marawiroku.
Marawirok, dizoproksyl tenofowir (300 mg 2 × d./245 mg 1 × d.)	<p>Marawirok: AUC<sub>12h</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	



	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 leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i raltegrawir można stosować w skojarzeniu bez konieczności modyfikacji dawki.
Raltegrawir, dizoproksyl tenofowir (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 efawirenz i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) innych niż lamiwudyna, zydowudyna i dizoproksyl tenofowiru. Nie wykryto i nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ szlaki metaboliczne nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i efawirenz 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 Krka, tego produktu leczniczego nie należy podawać z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
NNRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Stosowanie dwóch leków z grupy NNRTI nie wykazało korzystnego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.
Dydanozyna, dizoproksyl tenofowir	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, 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 dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, przypuszczalnie w	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka z dydanozyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

	następstwie wystąpienia interakcji wewnątrzkomórkowych, powodujących zwiększenie stężenia fosforylowanej (tj. aktywnej) dydanozyny. Podczas leczenia skojarzonego dydanozyną w mniejszej dawce wynoszącej 250 mg i dizoproksylem tenofowirem zgłaszano wysoki wskaźnik niepowodzeń wirusologicznych w ramach kilku badanych kombinacji.	
Dydanozyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
Elbaswir/grazoprewir + efawirenz	<p>Elbaswir: AUC: ↓ 54% C<sub>max</sub>: ↓ 45% (Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na elbaswir)</p> <p>Grazoprewir: AUC: ↓ 83% C<sub>max</sub>: ↓ 87% (Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na grazoprewir)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu Atripla z elbaswirem/grazoprewirem, ponieważ może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir. Utrata taka wynika ze znacznego zmniejszenia stężenia elbaswiru/grazoprewiru w osoczu spowodowanego przez indukcję CYP3A4 lub P-gp. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego elbaswiru/grazoprewiru.
Boceprewir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 600 mg 1 × d.)	<p>Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C<sub>max</sub>: ↔ 8% C<sub>min</sub>: ↓ 44%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ 20% C<sub>max</sub>: ↔ 11% (indukcja CYP3A – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin</p> <p>Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 25%.</p>	Stężenia minimalne boceprewiru w osoczu zmniejszyły się podczas podawania z efawirenzem, który jest składnikiem produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka. Wyników klinicznych zaobserwowanego zmniejszenia minimalnego stężenia boceprewiru nie poddano bezpośredniej ocenie.
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS 3310071<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz:</p>	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

	<p>AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>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 i welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:  AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43)  C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36)  C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94)  C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i sofosbuwiru oraz welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru /woksylaprewiru może powodować obniżenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka z sofosbuwirem i welpataswirem lub sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir/welpataswir /woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg 1 x d) oraz Efawirenz/emtrycytabina/ dizoproksyl tenofowiru (600 mg/200 mg/245 mg 1 x d)</p>	<p>Zbadano tylko interakcję z sofosbuwirem/welpataswirem.</p> <p><i>Oczekiwane:</i>  Woksylaprewir: ↓</p>	
<p>Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS 331007<sup>1</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efawirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i sofosbuwir można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) <math>C_{min}</math>: ↔</p>	
Symeprewir, efawirenz (150 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	<p>Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) <math>C_{max}</math>: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) <math>C_{min}</math>: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 25%. (indukcja CYP3A4)</p>	Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem, składnikiem produktu Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka a, 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 Krka nie jest zalecane.
Symeprewir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ symeprewir i emtrycytabina wydalone są przez różne szlaki.	
Symeprewir, dizoproksyl tenofowir (150 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Symeprewir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤ 25%.</p>	
<b>Antybiotyki</b>		
Klarytromycyna, efawirenz (500 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)	<p>Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) <math>C_{max}</math>: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35)</p> <p>14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) <math>C_{max}</math>: ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4)</p> <p>U 46% niezakażonych ochotników</p>	Nie jest znane znaczenie kliniczne zmian stężeń klarytromycyny w osoczu. Można rozważyć zastosowanie leków alternatywnych względem klarytromycyny (np. azytromycyny). Nie przeprowadzono badań dotyczących innych antybiotyków makrolidowych, takich jak erytromycyna, w skojarzeniu z produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir

	przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	r disoproxil Krka.
Klarytromycyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Klarytromycyna, dizoproksyl tenofowir	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 leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka, należy zwiększyć dobową dawkę ryfabutyny o 50%. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu jednocześnie z produktem Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka, należy rozważyć podwojenie jej dawki. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało wnikliwie ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną na lek (patrz punkt 5.2).
Ryfabutyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfabutyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfampicycyna, 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 leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka w skojarzeniu z ryfampicyną, dodatkowe 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 leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka.
Ryfampicycyna, dizoproksyl tenofowir (600 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ryfampicycyna: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Ryfampicycyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<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 itrakonazolu: indukcja CYP3A4)	Ponieważ nie można zalecić ściśle określonej dawki, podczas stosowania produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka jednocześnie z itrakonazolem należy rozważyć zastosowanie alternatywnego

	<p>Hydroksyitronazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C<sub>max</sub>: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	leku przeciwgrzybiczego.
Itrakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Itrakonazol, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Pozakonazol, efawirenz (-/400 mg 1 × d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (indukcja UDP-G)	Należy unikać podawania pozakonazolu w skojarzeniu z produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka, chyba, że korzyść dla pacjenta przeważa nad ryzykiem.
Pozakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Pozakonazol, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, efawirenz (200 mg 2 × d./, 400 mg 1 × d.)	<p>Worykonazol: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38% (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych)</p> <p>Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie efawirenz i worykonazolu w standardowych dawkach (patrz punkt 4.3).</p>	Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka jest produktem złożonym zawierającym stałe dawki składników, z tego względu zmiana dawki efawirenz nie jest możliwa. Dlatego nie można jednocześnie stosować worykonazolu i produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka.
Worykonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, dizoproksyl tenofowir	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.)	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartemizynina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔ (indukcja CYP3A4)</p>	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka i tabletek zawierających artemeter i lumefantrynę, ponieważ zmniejszone stężenie artemeteru, dihydroartemizyniny lub lumefantryny może powodować zmniejszoną skuteczność przeciwmalaryczną.
Artemeter, lumefantryna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Artemeter, lumefantryna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek	Atowakwon:	Należy unikać podawania

proguanilu, efawirenz (250 mg i 100 mg jednorazowo, 600 mg 1 × d.)	AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	atowakwonu i proguanilu w skojarzeniu z produktem lecniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka.
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu, dizoproksyl tenofowir	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 lecniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka jednocześnie z karbamazepiną nie można zalecić ściśle określonej dawki. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwdrgawkowego oraz okresowo kontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu.
Karbamazepina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Karbamazepina, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowirem. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP z efawirenzem.	Jeśli jednocześnie stosuje się produkt lecniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka 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 lecniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka w skojarzeniu z kwasem walproinowym bez modyfikacji dawek. Należy obserwować czy u pacjenta nie występują napady drgawek.
Kwas walproinowy, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Kwas walproinowy, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, efawirenz Gabapentyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ wigabatryna i gabapentyna wydane są wyłącznie w postaci niezmięnionej z moczem i jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji co efawirenz.	Produkt lecniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka i wigabatryna lub gabapentyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki..
Wigabatryna, emtrycytabina Gabapentyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji..	
Wigabatryna, dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących	

tenofowir Gabapentyna, dizoproksyl tenofowir	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 Krka.
<b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>		
<b>Selektywne inhibitory wychwyty 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 leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, dawkę sertraliny należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej.
Sertralina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sertralina, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, efawirenz (20 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Paroksetyna: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i paroksetynę można stosować jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Paroksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ profil metaboliczny fluoksetyny jest zbliżony do profilu paroksetyny, tj. silnie hamuje CYP2D6, należy spodziewać się podobnego braku interakcji dla fluoksetyny.	Produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i fluoksetyna mogą być stosowane jednocześnie bez modyfikacji dawki.
Fluoksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Inhibitor wychwyty 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, dizoproksyl tenofowir	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.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>N-monodemetylodiltiazem AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcja CYP3A4)</p> <p>Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenz nie zostało uznane za istotne klinicznie.</p>	Dawkę diltiazemu podawanego jednocześnie z produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka należy dostosowywać na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego diltiazemu).
Diltiazem, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Diltiazem, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Werapamil, Felodypina, Nifedypina i Nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowirem. Jeśli jednocześnie stosuje się efawirenz z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężenia antagonisty kanału wapniowego..	Dawki antagonistów kanału wapniowego, stosowanych jednocześnie z produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka, 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.)	<p>Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26)</p> <p>2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23)</p> <p>4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51)</p> <p>Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA</p>	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego atorwastatyny).

	AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	
Atorwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atorwastatyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d./600 mg 1 × d.)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być konieczna modyfikacja dawki prawastatyny podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego prawastatyny).
Prawastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C <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 efawirenz 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 leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego symwastatyny).
Symwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, dizoproksyl tenofowir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rosuwastatyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rosuwastatyna jest w dużej mierze wydalana nieprzetworzona z kałem, nie oczekuje się więc interakcji z efawirenzem	Można podawać produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka w skojarzeniu z rosuwastatyną bez modyfikacji dawek
Rosuwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rosuwastatyna, dizoproksyl tenofowir	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):	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

	<p>AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87)  C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83)  C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90)  (indukcja metabolizmu)</p> <p>Efawirenz: brak klinicznie istotnych interakcji.  Nie jest znane znaczenie kliniczne tych oddziaływań.</p>	
<p>Etynyloestradiol, dizoproksyl tenofowir  (-, 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Etynyloestradiol:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Norgestymat, etynyloestradiol, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>Wstrzyknięcia:  octan depomedroksyprogesteronu (DMPA), efawirenz (150 mg DMPA domięśniowo w dawce jednorazowej)</p>	<p>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.</p>	<p>Brak wystarczających informacji, należy więc stosować oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).</p>
<p>DMPA, dizoproksyl tenofowir</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>DMPA, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>Implant:  etonogestrel, efawirenz</p>	<p>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.</p>	<p>Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo odpowiednią mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).</p>
<p>Etonogestrel, dizoproksyl tenofowir</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>Etonogestrel, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p><b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b></p>		
<p>Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus), efawirenz</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.  ↓ Można oczekiwać zmniejszenia stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4).  Nie przewiduje się, by leki immunosupresyjne miały wpływ na stężenie efawirenz.</p>	<p>Może być konieczna modyfikacja dawki leku immunosupresyjnego. Podczas rozpoczęcia lub przerwania leczenia produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia leków immunosupresyjnych przez przynajmniej dwa tygodnie (do osiągnięcia stabilnego stężenia).</p>
<p>Takrolimus, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (0,1 mg/kg 1 × d., 200 mg/245 mg 1 × d.)</p>	<p>Takrolimus:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>24</sub>: ↔</p>	

	<p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>24</sub>: ↔</p> <p>Dizoproksyl tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>24</sub>: ↔</p>	
<b>OPIOIDY</b>		
Metadon, efawirenz (35-100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	<p>Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C<sub>max</sub>: ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4)</p> <p>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%.</p>	Należy unikać jednoczesnego podawania z efawirenz/emtricitabine/tenofowir em disoproksilu ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3)
Metadon, dizoproksyl tenofowir (40-110 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Metadon: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	
Metadon, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Buprenorfina, nalokson, efawirenz	<p>Buprenorfina: AUC: ↓ 50%</p> <p>Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71%</p> <p>Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.</p>	Pomimo zmniejszenia ekspozycji na buprenorfinę, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia. Modyfikacja dawki może nie być konieczna podczas jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka.
Buprenorfina, nalokson, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji	
Buprenorfina, nalokson, dizoproksyl tenofowir	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 dizoproksylu tenofowiru 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 leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka powinny wykonać test wykrywający ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia produktem leczniczym Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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

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

*Emtrycytabina i dizoproksyl tenofowir*

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

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

#### Karmienie piersią

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

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

#### Płodność

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

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas leczenia efawirenzem, emtrycytabiną oraz dizoproksylem tenofowirem zgłaszano przypadki zawrotów głowy. Efavirenz 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 dizoproksylu tenofowiru badano u 460 pacjentów podczas badań klinicznych produktu złożonego efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru w postaci tabletek (badanie AI266073) lub podczas badań pojedynczych składników (badanie GS-01-934). Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze stwierdzonymi podczas wcześniejszych badań pojedynczych składników. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów leczonych przez okres do 48 tygodni w badaniu AI266073, uznanych za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z efawirenzem, emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru, zaliczono zaburzenia psychiczne (16%), zaburzenia układu nerwowego (13%), oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (7%).

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

Zanotowano również rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek oraz niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), niekiedy prowadzące do zaburzeń kości (co niekiedy przyczynia się do złamań kości). U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Podawanie produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru oraz jego poszczególnych składników w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, zostały wymienione poniżej w tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością występowania oraz z uwzględnieniem składnika, któremu przypisuje się dane działanie niepożądane. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość definiowana jest następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) lub rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

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

Często:

- jadłowstręt

Niezbyt często:

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

**Tabela 2: Działania niepożądane związane ze stosowaniem efawirenzu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, przedstawione w powiązaniu ze składnikiem, któremu przypisuje się wywoływanie danego działania niepożądanego**

	Efawirenz	Emtrycytabina	Dizoproksyl tenofowir
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Często		neutropenia	
Niezbyt często		niedokrwistość <sup>1</sup>	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
Często		reakcja uczuleniowa	
Niezbyt często	nadwrażliwość		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			
Bardzo często			hipofosfatemia <sup>2</sup>
Często	hipertrójglicerydemia <sup>3</sup>	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często	hipercholesterolemia <sup>3</sup>		hipokalemia <sup>2</sup>
Rzadko			kwasicza mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			
Często	depresja (ciężka w 1,6% przypadków) <sup>3</sup> ,	niezwykłe sny, bezsenna	

	<b>Efawirenz</b>	<b>Emtrycytabina</b>	<b>Dizoproksyl tenofowir</b>
	stany lękowe <sup>3</sup> , niezwykłe sny <sup>3</sup> , bezsenna <sup>3</sup>		
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> , katatonii <sup>3</sup>		
Rzadko	dokonane samobójstwo <sup>3,4</sup> , urojenia <sup>3,4</sup> , nerwica <sup>3,4</sup>		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Bardzo często		ból głowy	zawroty głowy
Często	zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi <sup>3</sup> , senność (2,0%) <sup>3</sup> , ból głowy (5,7%) <sup>3</sup> , zaburzenia uwagi (3,6%) <sup>3</sup> , zawroty głowy (8,5%) <sup>3</sup>	zawroty głowy	ból głowy
Niezbyt często	drgawki <sup>3</sup> , niepamięć <sup>3</sup> , zaburzenia myślenia <sup>3</sup> , atakseja <sup>3</sup> , zaburzenia koordynacji ruchów <sup>3</sup> , pobudzenie <sup>3</sup> , drżenie		
<i>Zaburzenia oka</i>			
Niezbyt często	niewyraźne widzenie		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			
Niezbyt często	szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
Niezbyt często	uderzenia gorąca		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Bardzo często		biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często	biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, ból brzucha, dyspepsja	ból brzucha, wzdęcia, gazy
Niezbyt często	zapalenie trzustki		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
Często	podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), gamma- glutamylotransferazy	podwyższona aktywność AspAT i (lub) AlAT w surowicy, hiperbilirubinemia	podwyższona aktywność aminotransferaz



	<b>Efawirenz</b>	<b>Emtrycytabina</b>	<b>Dizoproksyl tenofowir</b>
	(GGT)		
Niezbyt często	ostre zapalenie wątroby		
Rzadko	niewydolność wątroby <sup>3,4</sup>		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Bardzo często	wysypka (umiarkowana lub ciężka 11,6%; wszystkie stopnie, 18%) <sup>3</sup>		wysypka
Często	świąd	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja) <sup>2</sup>	
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy <sup>3</sup> , ciężka wysypka (< 1%)	obrzęk naczynioruchowy <sup>4</sup>	
Rzadko	fotoalergiczne zapalenie skóry		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Bardzo często		zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
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>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
Niezbyt często			zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki, w tym zespół Fanconiego
Rzadko			niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica cewek nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>4</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
Niezbyt często	ginekomastia		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
Bardzo często			astenia
Często	uczucie zmęczenia	ból, astenia	

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

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

<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

dizoproksylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych opartych na całkowitej liczbie pacjentów poddanych leczeniu efawirenzem w badaniach klinicznych (n=3 969) lub poddanych leczeniu emtrycytabiną w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (n=1 563) lub poddanych leczeniu dizoproksylem tenofowirem w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych oraz programie poszerzonego dostępu (n=7 319).

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Wysypka*

W badaniach klinicznych nad efawirenzem obserwowano zazwyczaj wysypkę w postaci plamkowo-grudkowych wykwitów skórnych o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, pojawiających się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia efawirenzem. U większości pacjentów wysypka ustąpiła w ciągu miesiąca, podczas dalszego leczenia efawirenzem. Produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. Jeśli wznowi się stosowanie produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka, 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*

Objawy ze strony układu nerwowego są często związane z efawirenzem – jednym ze składników produktu leczniczego Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka. W badaniach klinicznych nad efawirenzem, prowadzonych z grupą kontrolną, ciężkie lub umiarkowanie ciężkie objawy ze strony układu nerwowego występowały u 19% pacjentów (ciężkie u 2%), a 2% pacjentów przerwało leczenie na skutek wystąpienia powyższych objawów. Zazwyczaj pojawiały się one w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia efawirenzem i na ogół ustępowały po upływie pierwszych dwóch do czterech tygodni. Objawy ze strony układu nerwowego mogą występować częściej, gdy produkt leczniczy Efawirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka jest przyjmowany podczas posiłków i jest to przypuszczalnie związane ze zwiększeniem stężenia efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że przyjmowanie przed snem zwiększa tolerancję tych objawów (patrz punkt 4.2).

### *Niewydolność wątroby a stosowanie efawirenu*

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

### *Niewydolność nerek*

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

### *Interakcja z dydanozyną*

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 przeciwtretowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

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

#### *Martwica kości*

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

#### Dzieci i młodzież

Nie zgromadzono wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie badano działania efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w podeszłym wieku częściej występuje prawdopodobieństwo osłabienia czynności wątroby lub nerek, zatem należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Ze względu na to, że dizoproksyl tenofowiru może działać toksycznie na nerki, zaleca się dokładne kontrolowanie czynności nerek u każdego leczonego produktem leczniczym Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV lub HIV i HCV, był zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów zakażonych tylko HIV. Jednak zgodnie z tym, czego można się spodziewać w tej populacji pacjentów, podwyższenie aktywności AspAT i AlAT występowało częściej, niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

##### *Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia*

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

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

#### Leczenie

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

Można podać węgiel aktywowany w celu usunięcia niewchłoniętego efawirenu. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efawirenu. Ze względu na to, że efawirenz silnie wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa umożliwiła 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 otrzewnej.

## **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. Dizoproksyl tenofowir 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 uczestniczących w klinicznych badaniach nad efawirenzem pacjentów, u których doszło do ponownego zwiększenia miana wirusa. Obserwowano również, choć rzadziej i często tylko razem z podstawieniem K103N, podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 lub 225 łańcucha odwrotnej transkryptazy. Badania profili oporności krzyżowej dla efawirenu, newirapiny i delawirdyny *in vitro* wykazały, że podstawienie K103N niesie ze sobą utratę podatności na wszystkie trzy leki z grupy NNRTI.

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

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

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

*Oporność in vivo (pacjenci nieprzyjmujący wcześniej leków przeciwretrowirusowych)*

W trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych, w którym efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofoviru stosowano jako produkty jednoskładnikowe (lub jako efawirenz i produkt złożony emtrycytabiny i dizoproksylu tenofoviru 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 + emtrycyabinę + dizoproksyl tenofovir oraz w 10 z 29 (34,5%) badanych izolatach w grupie otrzymującej efawirenz i lamiwudynę z zydowudyną (wartość  $p < 0,05$ , porównanie wszystkich pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną + dizoproksylem tenofowirem z grupą leczoną zydowudyną z lamiwudyną pośród wszystkich pacjentów za pomocą testu dokładnego Fishera).
- Żaden badany wirus nie zawierał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, przede wszystkim mutacja K103N, rozwinęła się w wirusach od 13/19 (68%) pacjentów w grupie leczonej efawirenzem+emtrycytabiną + dizoproksylem tenofowirem oraz w wirusach od 21/29 (72%) pacjentów z grupy leczonej efawirenzem + lamiwudyną z zydowudyną. Podsumowanie rozwoju oporności zamieszczono w tabeli 3.

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

	<b>Efawirenz + emtrycytabina + dizoproksyl tenofovir (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	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10.5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10.5%)	10* (34.5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs <sup>2</sup>	0	2 (7%)

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

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

<sup>2</sup> Mutacje związane z analogami tymidyny, w tym D67N (n=1) i K70R (n=1)

W przedłużonej fazie badania GS-01-934, prowadzonej metodą otwartej próby, podczas której

pacjenci otrzymywali efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowir na czczo, odnotowano 3 dodatkowe przypadki oporności. Wszyscy 3 pacjenci otrzymywali przez 144 tygodnie produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowir o ustalonym składzie zawierający lamiwudynę i zydowudynę oraz efawirenz, a następnie zmieniono leczenie na produkt złożony. W 240. tygodniu (96 tygodni stosowania efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru) i w 204. tygodniu (60 tygodni stosowania efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru) 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 efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru występowały uprzednio podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI) oraz podstawienie w odwrotnej transkryptazie M184V związane z opornością na emtrycyabinę. W 180. tygodniu (36 tygodni stosowania efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru) 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, emtrycyabinę 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 efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru). Pacjentom, którzy ukończyli 144 tygodnie leczenia w którejkolwiek z grup uczestniczących w badaniu GS-01-934, zaoferowano możliwość kontynuowania leczenia, w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, z zastosowaniem kombinacji efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru przyjmowanej na czczo. Dostępne są dane zebrane u 286 pacjentów, u których zmieniono leczenie na efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowir: 160 pacjentów przyjmowało uprzednio skojarzenie efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru, zaś 126 przyjmowało lamiwudynę z zydowudyną i efawirenz. U pacjentów z obu początkowych grup leczenia, którzy następnie otrzymywali efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru w przedłużonej fazie badania, prowadzonej metodą otwartej próby, utrzymano wysoki wskaźnik zmniejszenia miana wirusa. Po 96 tygodniach leczenia efawirenzem, emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowirem 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 efawirenu, emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru z leczeniem przeciwretrowirusowym, z zastosowaniem co najmniej dwóch nukleozydowych lub nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) z inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI), jednakże nie w połączeniu zawierającym wszystkie składniki efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir. Efawirenz, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowir był podawany na czczo (patrz punkt 4.2). U pacjentów nigdy nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe ani mutacji HIV-1 wywołujących oporność na którykolwiek z trzech składników efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir, stwierdzono natomiast w punkcie wyjścia zmniejszenie wirēmii, utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy. Dokonano zmiany leczenia na efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir (N = 203) lub kontynuowano pierwotny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (N = 97). Dane z okresu 48 tygodni wykazały, że u pacjentów losowo przyporządkowanych do zmiany leczenia na efawirenz, emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowir, zmniejszenie wirēmii utrzymało się na wysokim poziomie, porównywalnym jak w pierwotnym

schemacie leczenia (patrz tabela 4).

**Tabela 4: Dane, dotyczące skuteczności leczenia, z okresu 48 tygodni badania AI266073, w którym efawirenz, emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowir podawano pacjentom ze stwierdzonym zmniejszeniem wirerii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego**

Punkt końcowy	Grupa leczenia		Różnice między leczeniem efawirenzem, emtrycyabiną, dizoproksylem tenofowirem a pierwotnym schematem leczenia (95%CI)
	Efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowir (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): 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 (wyniki z ostatniej przeprowadzonej obserwacji).

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

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

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



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

Obecnie brak danych pochodzących z badań klinicznych z zastosowaniem efawirenzu, emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych intensywnie. Brak doświadczeń klinicznych z zastosowaniem produktu efawirenzu, emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru 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 dizoprosylem tenofowirem 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 leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i dizoprosyl tenofowir u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Parametry	Efawirenz (n=45)			Emtrycytabina (n=45)			Dizoprosyl tenofowir (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 - tabletką efawirenzu 600 mg, kapsułką emtrycytabiny 200 mg i tabletką dizoprosylu tenofowiru 245 mg, przyjmowane na czczo.

Wartości testu i referencyjne są wartościami średnimi (% współczynnik wariancji).

GMR = średnia geometryczna stosunku najmniejszych kwadratów, CI = przedział ufności

## Wchłanianie

U pacjentów zakażonych HIV efawirenz osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 godzin, a stężenie stacjonarne w ciągu 6 do 7 dni. U 35 pacjentów, u których stosowano efawirenz w pojedynczej dawce dobowej 600 mg, maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym ( $C_{max}$ ) wynosiło  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (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 godzinnego przedziału dawkowania.

Po podaniu pojedynczej dawki 245 mg dizoproksylu tenofowiru na czczo pacjentom zakażonym HIV-1, maksymalne stężenia tenofowiru wystąpiły w ciągu jednej godziny, a wartości  $C_{max}$  i AUC (średnia  $\pm$  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 dizoproksylu tenofowiru pacjentom na czczo wynosiła w przybliżeniu 25%.

## Wpływ pokarmu

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

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

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

## Dystrybucja

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

Wiązanie się emtrycytabiny z białkami osocza krwi ludzkiej *in vitro* wynosi < 4% i nie zależy od stężenia w zakresie 0,02 do 200  $\mu\text{g/ml}$ . 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 efawirenzu i że hamuje on izoenzymy CYP 2C9, 2C19 oraz 3A4. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował CYP2E1, a izoenzymy CYP2D6 i CYP1A2 hamował tylko w stężeniach znacznie większych od uzyskiwanych klinicznie.

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

Wykazano, że efawirenz indukuje CYP3A4 i CYP2B6, co zapoczątkowuje jego własny metabolizm, co z kolei może być klinicznie istotne u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników wielokrotne podawanie dawek 200 do 400 mg na dobę przez 10 dni prowadziło do mniejszej od przewidywanej kumulacji leku (mniejszej o 22 do 42%) i krótszego końcowego okresu półtrwania, wynoszącego 40 do 55 godzin (okres półtrwania dawki pojedynczej wynosi 52 do 76 godzin). Wykazano także, że efawirenz indukuje UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) zmniejsza się w obecności efawirenzu (patrz punkt 4.5, tabela 1). Mimo że dane uzyskane w warunkach *in vitro* wskazują, że efawirenz hamuje CYP2C9 i CYP2C19, odnotowano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu, jak również o zmniejszeniu narażenia na substraty tych enzymów w przypadku jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Wynik netto jednoczesnego stosowania nie jest wyjaśniony.

Przemiana emtrycytabiny jest ograniczona. Metabolizm emtrycytabiny obejmuje oksydację części tiolowej cząsteczki z utworzeniem diastereoizomerów 3'-sulfofenolu (około 9% podanej dawki) i sprzężanie z kwasem glukuronowym do 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Badania *in vitro* wykazały, że ani dizoproksyl tenofowir, ani sam tenofowir nie są substratami enzymów CYP. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamowały *in vitro* metabolizmu 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 dość długi okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu pojedynczej dawki (patrz także dane z opisanego powyżej badania biorównoważności) i 40 do 55 godzin po wielokrotnym podawaniu. W moczu odzyskiwano w przybliżeniu 14 do 34% dawki efawirenzu znakowanej radioaktywnie, a mniej niż 1% dawki efawirenzu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

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

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

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Wiek*

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

### *Płeć*

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

### *Grupa etniczna*

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

### *Dzieci i młodzież*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Parametry farmakokinetyczne określano po podaniu pojedynczej dawki emtrycytabiny 200 mg lub dizoproksylu tenofowiru 245 mg pacjentom niezakażonym HIV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia. Stopień zaburzeń czynności nerek definiowano zgodnie z początkowym 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 efawirenzu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże mniej niż 1% podanej dawki efawirenzu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, a więc wpływ zaburzeń czynności nerek na kumulację leku jest prawdopodobnie minimalny.

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

i 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

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

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

#### Efawirenz

Niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano przerost dróg żółciowych u małą 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 małą, 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 efawirenezu nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania właściwości rakotwórczych efawirenezu 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 efawirenezu u samców myszy oraz u samców i samic szczurów uzyskano wyniki negatywne.

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

u drugiego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu.

### Emtrycytabina

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

### Dizoproksyl tenofowir

Niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kościec oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (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 młodych 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, ciążę ani na parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowir zmniejszył wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

### Skojarzenie emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna

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

#### *Otoczka*

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

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

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

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

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

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

Wielkości opakowań: 30 tabletek powlekanych (1x30) i 90 tabletek powlekanych (3x30).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

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

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

EU/1/17/1263/001 30 tabletek powlekanych

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 luty 2018

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

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



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

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

Data otwarcia: \_\_\_\_\_

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUC INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**BUTELKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek **powlekanych**

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

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

Data otwarcia: \_\_\_\_\_

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU****13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg tabletki powlekane** *efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

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

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

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

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

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

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

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka**

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

- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby;**
- **jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem odstępu QT, które wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zaburzenia rytm serca (torsade de pointes).**
- jeśli którykolwiek członek rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca.
- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta małe lub duże stężenie we krwi elektrolitów, takich jak potas czy magnez.
- **jeśli pacjent obecnie stosuje** wymienione niżej leki (patrz także „Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka a inne leki”):
  - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu kataru siennego lub innych objawów alergii)
  - **beprydyl** (stosowany w leczeniu chorób serca)
  - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
  - **elbaswir/grazoprewir** (stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
  - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina, stosowane w leczeniu migreny lub klasterowych bólów głowy)
  - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
  - **pimozyd, imipramina, amitryptylina lub klomipramina** (stosowane w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych)
  - **ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)** (preparat ziołowy stosowany w depresji i lęku)
  - **worykonazol** (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
  - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
  - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe leki przeciwgrzybicze)
  - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
  - **niektóre leki przeciwmalaryczne**
  - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)

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

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

- **Pacjent nadal może przenosić HIV** podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób. Lek ten nie leczy zakażenia HIV. Podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka mogą wystąpić zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV.
- Podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **Należy powiedzieć lekarzowi:**
  - **Jeśli pacjent przyjmuje inne leki** zawierające efawirenz, emtrycytabinę, dizoprosyl tenofowir, alafenamid tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru. Leku

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy stosować równocześnie z żadnym z tych leków.

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

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

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

- **Jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem odstępu QT.**
- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby psychiczne**, w tym depresja lub uzależnienia albo od substancji, albo od alkoholu. Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza o depresji czy myślach samobójczych lub innych dziwnych myślach (patrz punkt 4 *Możliwe działania niepożądane*).
- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały drgawki (padaczka lub napady drgawek)** lub jeśli pacjent jest leczony lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić sprawdzenie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy.
- **Jeśli u pacjenta w przeszłości występowały choroby wątroby, w tym przewlekłe czynne zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. Lekarz może przeprowadzać badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby lub dokonać zmiany stosowanego leku na inny. **Pacjenci, u których stwierdzono ciężkie choroby wątroby, nie powinni stosować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (patrz punkt 2, *Kiedy nie przyjmować leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

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

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

- **Jeśli pacjent ma powyżej 65 lat.** Nie przeprowadzano badań leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u wystarczającej liczby pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Lekarz będzie kontrolować uważnie osoby w wieku powyżej 65 lat, którym przepisano lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- **Pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, powinni zwracać uwagę na:**
  - **Zawroty głowy, trudności z zasypianiem, senność, problemy z koncentracją lub niezwykle sny.** Te działania niepożądane mogą wystąpić w pierwszym lub w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle ustępują po pierwszych 2-4 tygodniach.
  - **Jakiegokolwiek oznaki wysypki skórnej.** Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może powodować wystąpienie wysypki. W razie zaobserwowania objawów silnej wysypki z pęcherzami i gorączką, należy przerwać stosowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i powiedzieć o tym lekarzowi. Jeśli po zastosowaniu innego NNRTI występowała wysypka, istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia wysypki w trakcie stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
  - **Jakiegokolwiek objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) i z oportunistycznymi zakażeniami występującymi w przeszłości, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV mogą się pojawić objawy stanu zapalnego związanego z wcześniejszymi zakażeniami. Uważa się, że objawy te mogą świadczyć o wzmocnieniu się układu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie toczące się dotychczas bez widocznych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

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

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

Problemy kostne (czasami prowadzące do złamań) mogą także wystąpić w wyniku uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

#### **Dzieci i młodzież**

- **Leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie należy podawać dzieciom i**

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

### **Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a inne leki**

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

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

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

**Należy powiedzieć lekarzowi** o przyjmowaniu innych leków, które mogą powodować uszkodzenie nerek. Są to między innymi:

- aminoglikozydy, wankomycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych)
- foskarnet, gancyklowir, cydofowir (leki stosowane w zakażeniach wirusowych)
- amfoterycyna B, pentamidyna (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych)
- interleukina-2 (stosowana w leczeniu raka)
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni)

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

- **Leki zawierające dydanozynę (przeciw zakażeniu HIV):** Równoczesne przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i innych leków przeciwwirusowych, zawierających dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowir i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący rozważy, czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.
- **Inne leki stosowane w zakażeniach HIV:** Następujące inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir z rytonawirem, rytonawir lub rytonawir wzmocniony atazanawirem lub sakwinawirem. Lekarz prowadzący rozważy, czy można zastosować alternatywny lek lub zmienić dawkowanie inhibitora proteazy. Należy również poinformować lekarza o przyjmowaniu marawiroku.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, elbaswir/grazoprewir, symeprewir, sofosbuwir i welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir.
- **Leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi (zwane również statynami):** atorwastatyna, prawastatyna lub symwastatyna. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może powodować zmniejszenie stężenia statyn we krwi. Lekarz wykona badanie stężenia cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyn, jeśli będzie to konieczne.
- **Leki zapobiegające występowaniu drgawek (przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może

powodować zmniejszenie stężenia leków przeciwdrgawkowych we krwi. Karbamazepina może powodować zmniejszenie we krwi stężenia efawirenu, jednego ze składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych**, w tym w gruźlicy i związanym z AIDS zakażeniu kompleksem *Mycobacterium avium*: klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę dawkowania lub zastosowanie alternatywnego antybiotyku. Ponadto lekarz może rozważyć podanie dodatkowej dawki efawirenu w leczeniu zakażenia HIV.
- **Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (leki przeciwgrzybicze)**: itraconazol lub pozakonazol. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może zmniejszać stężenie itraconazolu lub pozakonazolu we krwi. Lekarz prowadzący może rozważyć zmianę leku przeciwgrzybiczego.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii**: atowakwon z proguanilem lub artemeter z lumefantryną. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może zmniejszać stężenie atowakwonu i proguanilu lub artemeteru i lumefantryny we krwi.
- **Hormonalna antykoncepcja, jak „pigulki”, zastrzyki (np. Depo-Provera) lub implanty (np. Implanon)**: Należy zawsze stosować skuteczne środki mechaniczne (patrz punkt *Ciąża i karmienie piersią*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka może osłabić działanie hormonalnego środka antykoncepcyjnego. U kobiet przyjmujących efawirenz, składnik leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, dochodziło do zajścia w ciążę podczas stosowania implantu antykoncepcyjnego, chociaż nie wykazano, że przyczyną nieskuteczności antykoncepcji było leczenie efawirem.
- **Sertralina**, lek stosowany w leczeniu depresji, lekarz może zmienić jej dawkę.
- **Bupropion**, lek stosowany w leczeniu depresji lub pomocniczo w zaprzestaniu palenia tytoniu, lekarz może zmienić jego dawkę.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego)**: Po rozpoczęciu stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lekarz może zmienić dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki używane do zapobiegania odrzuceniu przeszczepionych narządów (nazywane także lekami immunosupresyjnymi)**, jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus. Po rozpoczęciu lub przerwaniu przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lekarz będzie ściśle kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu i może być konieczna modyfikacja dawki.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki przeciwzakrzepowe). Lekarz może podjąć decyzję o modyfikacji dawki warfaryny lub acenokumarolu.
- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego** (*Ginkgo biloba*, preparat ziołowy).

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

### **Pacjentka nie powinna zachodzić w ciążę podczas stosowania leku**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia.** Przed rozpoczęciem stosowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

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

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

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

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

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

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka zawiera sól**

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu".

## **3. Jak przyjmować lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka**

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

### **Zalecana dawka to:**

Jedna tabletką zażywana każdego dnia, doustnie. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka należy przyjmować na pusty żołądek (oznacza to zwykle 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku), najlepiej przed snem. Ten sposób sprawia, że niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność) są mniej kłopotliwe. Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka należy połknąć w całości, popijając wodą.

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

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

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka**

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

### **Pominięcie przyjęcia leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka**



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

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

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

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

### **Przerwanie przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

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

W razie wystąpienia problemów lub w razie konieczności modyfikacji dawki, lekarz może rozważyć przepisanie każdego ze składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka oddzielnie.

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

**Jeśli pacjent jest zakażony HIV i równocześnie występuje u niego wirusowe zapalenie wątroby typu B**, jest szczególnie ważne, aby nie przerywał przyjmowania leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu emtrycytabiny lub dizoproksylu tenofowiru (dwa z trzech składników leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka) wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na nasilenie się zapalenia wątroby. Jeśli przyjmowanie leku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka będzie przerwane, lekarz prowadzący może zalecić powrót do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Przez 4 miesiące po odstawieniu leku może być konieczne badanie krwi w celu kontrolowania czynności wątroby. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ może to prowadzić do zagrażającego życiu nasilenia zapalenia wątroby.

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

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów

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

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

#### **Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza**

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

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

#### **Inne możliwe ciężkie działania niepożądane**

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

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

Psychiczne objawy niepożądane, oprócz wymienionych powyżej, obejmowały urojenia (fałszywe przekonania), nerwicę. Niektórzy pacjenci popełniali samobójstwa. Te objawy występują częściej u pacjentów, u których wcześniej występowały choroby psychiczne. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione objawy, powinien on niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

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

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

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

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

### **Najczęstsze działania niepożądane**

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

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

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi, co może objawiać się bólami mięśni i osłabieniem

### **Inne możliwe działania niepożądane**

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

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

*Badania mogą również wykazać:*

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

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

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

- zwiększone łaknienie

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- białko w moczu
- zwiększone stężenie cholesterolu we krwi

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

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

- swędząca wysypka, spowodowana reakcją skóry na światło słoneczne

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.**

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka**

- Substancjami czynnymi leku są efawirenz, emtrycytabina i dizoproksyl tenofowir. Każda tabletkowa powlekana leku zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci bursztynianu).
- Pozostałe składniki to:  
*Rdzeń tabletki:* celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza, sodu laurylosiarczan, kroskarmeloza sodowa, tlenek żelaza czerwony (E 172), magnezu stearynian, sodu

stearylofumaran.

*Otoczka tabletki:* alkohol poliwinylowy, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172). Patrz punkt 2 „Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka zawiera sól”.

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

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

Lek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jest dostępny w butelkach zawierających 30 tabletek, z niewidocznym zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, z wbudowanym środkiem osuszającym w celu zapewnienie ochrony przed wilgocią.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 30 tabletek powlekanych w 1 butelce lub 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca:**

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

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

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (1) 355 8490

### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: + 30 210 6256177

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 751 1888

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

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