

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenu (efavirenzum), 200 mg emtricitabínu (emtricitabinum) a 245 mg tenofovir dizoproxil (tenofovirum disoproxilum) (ako sukcinát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmom obalené tablety sú svetlooranžovo-ružové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami. Rozmer tablety: 20 x 11 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je kombinácia fixnej dávky efavirenu, emtricitabínu a tenofovir dizoproxil. Indikuje sa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) u dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí počas súčasnej kombinovanej antiretrovírusovej liečby dosahujú virologickú supresiu na hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml dlhšie ako tri mesiace. U pacientov nesmeli dôjsť počas žiadnej predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby k virologickému zlyhaniu a musí byť o nich známe, že pred nasadením prvého antiretrovírusového terapeutického režimu nemali vírusové kmene s mutáciami, ktoré sú zodpovedné za významnú rezistenciu na ktorúkoľvek z troch zložiek obsiahnutých v Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxile Krka (pozri časti 4.4 a 5.1).

Preukázanie prínosu efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil je primárne založené na 48-týždňových údajoch z klinickej štúdie, v ktorej pacienti so stabilnou virologickou supresiou počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby prešli na liečbu efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom (pozri časť 5.1). V súčasnosti nie sú dostupné údaje z klinických štúdií s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom u pacientov, ktorí doteraz nemali skúsenosť s liečbou alebo ktorí boli intenzívne predliečení.

Nie sú k dispozícii údaje podporujúce kombináciu efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil s inými antiretrovírusovými liekmi.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má zahájiť lekár, ktorý má skúsenosť s liečbou infekcie HIV.

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je jedna tableta užívaná perorálne jedenkrát denne.

Ak pacient vynechá dávku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka v rámci 12 hodín od bežného užitia, musí užiť Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka čo možno najskôr

a pokračovať podľa obvyklej dávkovacej schémy. Ak pacient vynechá dávku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka o viac ako 12 hodín a už je skoro čas na ďalšiu dávku, pacient nesmie užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v bežnej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny po užití Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, musí užiť ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia neskôr ako 1 hodinu po užití Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, potom nemusí užiť ďalšiu dávku.

Odporúča sa užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na prázdny žalúdok, pretože jedlo môže zvýšiť expozíciu efavirenzu a môže viesť k nárastu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). Aby sa zlepšila znášanlivosť efavirenzu vzhľadom na nežiaduce účinky na nervový systém, odporúča sa podávať liek večer pred spaním (pozri časť 4.8).

Predpokladá sa, že expozícia tenofoviru (AUC) sa po podaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na prázdny žalúdok zníži približne o 30 % v porovnaní so samotným tenofovir disoproxilom podaným s jedlom (pozri časť 5.2). Údaje o klinickom význame zníženia farmakokinetickej expozície nie sú k dispozícii. U virologicky suprimovaných pacientov možno očakávať obmedzený klinický význam tohto zníženia (pozri časť 5.1).

Keď je indikované ukončenie liečby jednou zo zložiek lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka alebo keď je potrebná úprava dávky, sú k dispozícii samostatné prípravky efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir disoproxil. Pozrite si, prosím, súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Ak dôjde k ukončeniu liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka, je potrebné zvážiť dlhý polčas efavirenzu (pozri časť 5.2) a dlhé vnútrobunkové polčasy emtricitabínu a tenofoviru. Vzhľadom na variabilnosť týchto parametrov a obavy týkajúce sa vzniku rezistencie je potrebné riadiť sa odporúčaniami pre liečbu HIV, berúc tiež do úvahy dôvod ukončenia liečby.

*Úprava dávky:* Ak sa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka podáva súbežne s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou môže sa zvážiť podanie dodatočnej dávky efavirenzu 200 mg/deň (celkovo 800 mg) (pozri časť 4.5).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

Pri podávaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka starším pacientom je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa neodporúča pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min.). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir disoproxil, ktorý nie je možné dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s miernou poruchou pečene (Child-Pugh-Turcotte (CPT), trieda A) môžu byť liečení zvyčajnou odporúčanou dávkou Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Pacientov je nutné starostlivo sledovať kvôli nežiaducim reakciám, obzvlášť kvôli neurologickým príznakom súvisiacim s efavirenzom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Keď sa ukončí liečba Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV, treba týchto pacientov dôkladne sledovať kvôli exacerbácii hepatitídy (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

Tablety Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou, raz denne.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná porucha funkcie pečene (CPT, trieda C) (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom). Kompetícia efavirenz o cytochróm P450 (CYP) 3A4 môže viesť k inhibícii metabolizmu a môže byť dôvodom vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií (napríklad srdcové arytmie, prolongovaná sedácia alebo útlm dýchania) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s elbasvirom/grazoprevirom vzhľadom na očakávané významné zníženia plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru. Tento účinok je spôsobený indukciou CYP3A4 alebo P-gp efavirenzom a môže viesť k strate terapeutického účinku elbasviru/grazopreviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s vorikonazolom. Efavirenz významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu, pričom vorikonazol zároveň významne zvyšuje plazmatické koncentrácie efavirenz. Keďže Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je liek s fixnou kombináciou dávok, dávku efavirenz nie je možné meniť (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko poklesu plazmatických koncentrácií a zníženia klinických účinkov efavirenz (pozri časť 4.5).

Podávanie u pacientov s:

- rodinnou anamnézou náhlejš smrti alebo vrodeným predĺžením QTc intervalu v elektrokardiogramoch alebo s akýmkoľvek iným klinickým ochorením, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval,
- anamnézou symptomatických srdcových arytmií alebo s klinicky relevantnou bradykardiou alebo s kongestívnym srdcovým zlyhaním sprevádzaným zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory,
- závažne narušenou elektrolytovou rovnováhou, napr. hypokalémia alebo hypomagnezémia.

Súbežné podávanie liečiv, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (proarytmia).

K týmto liečivám patria:

- antiarytmiká triedy IA a III,
- neuroleptiká a antidepresíva,
- niektoré antibiotiká vrátane niektorých látok týchto tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká,
- niektoré neseďatívne antihistaminiká (terfenadín, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- niektoré antimalariká,
- metadón (pozri časť 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Súbežné podávanie s inými liekmi

Pretože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je fixnou kombináciou, nesmie sa podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi rovnakú účinnú látku: emtricitabín alebo tenofovir dizoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka by sa nemal súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi efavirenz, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania napr. s rifampicínom (pozri časť 4.2). Vzhľadom na podobnosti s emtricitabínom sa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nesmie podávať súbežne s inými cytidínovými analógmi, ako je lamivudín (pozri časť 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s adefovir dipivoxilom ani s inými liekmi s obsahom tenofovir alafenamidu.

Súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka a didanozínu sa neodporúča, pretože expozícia didanozínu je signifikantne zvýšená po súbežnom podaní s tenofovir dizoproxilom čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s didanozínom (pozri časť 4.5). Zriedkavo bola hlásená pankreatitída a laktátová acidóza, ktoré boli v niektorých prípadoch smrteľné.

Súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka a sofosbuvíru/velpatasvíru alebo sofosbuvíru/velpatasvíru/voxilaprevíru sa neodporúča, pretože sa očakáva, že koncentrácie plazmy velpatasvíru alebo voxilaprevíru sa po súbežnom podaní prípravku efavirenz znížia, čo by spôsobilo zníženie terapeutického účinku sofosbuvíru/velpatasvíru alebo sofosbuvíru/velpatasvíru/voxilaprevíru (pozri časť 4.5).

Nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti a účinnosti efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Prechod z PI antiretrovírusového režimu

Súčasne dostupné údaje poukazujú na to, že u pacientov s PI antiretrovírusovým režimom môže zmena na efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil viesť k redukcii odpovede na liečbu (pozri časť 5.1). Títo pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na vzostup vírusovej záťaže a na nežiaduce reakcie, aj keď je profil bezpečnosti efavirenu odlišný ako u proteázových inhibítorov.

### Oportúnne infekcie

U pacientov užívajúcich Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka alebo akúkoľvek inú antiretrovírusovú terapiu môže aj naďalej dôjsť k vzniku oportúnnych infekcií a iných komplikácií infekcie HIV, a preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s ochoreniami spojenými s HIV.

### Prenos HIV

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

### Vplyv jedla

Podanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka s jedlom môže zvýšiť expozíciu efavirenu (pozri časť 5.2) a môže viesť k zvýšeniu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Odporúča sa užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nalačno, najlepšie večer pred spaním.

## Ochorenie pečene

U pacientov s významnými základnými ochoreniami pečene nebola stanovená farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu (pozri časť 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou pečene. Pretože efavirenz sa metabolizuje najmä systémom CYP, je pri podávaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka pacientom s mierne závažnou poruchou pečene potrebná opatrnosť. Týchto pacientov je nutné starostlivo sledovať kvôli nežiaducim reakciám súvisiacim s efavirenzom, najmä neurologickým príznakom. Ochorenie pečene je potrebné sledovať pomocou pravidelných laboratórnych vyšetrení (pozri časť 4.2).

U pacientov s preexistujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy dochádza počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (combination antiretroviral therapy, CART) k zvýšenej frekvencii abnormalít funkcie pečene a majú byť monitorovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak je prítomný dôkaz zhoršenia ochorenia pečene alebo pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz väčšie ako 5-násobok hornej hranice referenčného rozmedzia, je potrebné zvážiť prínos pokračovania liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka voči potenciálnym rizikám signifikantnej toxicity pečene. U týchto pacientov je nutné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených inými liekmi, ktoré pôsobia toxicky na pečeň, sa odporúča aj monitorovanie pečeňových enzýmov.

### *Hepatálne prípady*

Po uvedení na trh sa vyskytli aj hlásenia o zlyhaní pečene u pacientov bez preexistujúceho ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov (pozri časť 4.8). Sledovanie pečeňových enzýmov treba zvážiť u všetkých pacientov nezávisle od preexistujúcej poruchy funkcie pečene či iných rizikových faktorov.

### *Pacienti s koinfekciou HIV a vírusovej hepatitídy B (HBV) alebo C (HCV)*

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených CART je zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií.

Na optimálnu liečbu HIV infekcie u pacientov koinfikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) je potrebné, aby sa lekári riadili súčasnými odporúčaniami liečby HIV.

V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C sa tiež oboznámte s príslušným súhrnom charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Bezpečnosť a účinnosť efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu v liečbe chronickej infekcie HBV sa neskúmala. Emtricitabín a tenofovir samostatne a v kombinácii preukázali vo farmakodynamických štúdiách aktivitu proti HBV (pozri časť 5.1). Obmedzená klinická skúsenosť naznačuje, že emtricitabín a tenofovir dizoproxil majú anti-HVB aktivitu, keď sa používajú v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na kontrolu infekcie HIV. Prerušenie terapie pomocou Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka u pacientov koinfikovaných vírusom HIV a HBV môže súvisieť so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti, ktorí sú koinfikovaní vírusom HIV a HBV a ktorí ukončia užívanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka, musia byť najmenej štyri mesiace po ukončení užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka dôsledne sledovaní prostredníctvom klinických a laboratórnych vyšetrení. Podľa potreby možno obnoviť liečbu hepatitídy typu B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou sa neodporúča prerušiť liečbu, pretože exacerbácia hepatitídy po ukončení liečby môže viesť k strate funkčnosti pečene.

### Predĺženie QTc intervalu

Predĺženie QTc intervalu bolo pozorované pri užívaní efavirenzu (pozri časť 4.5 a 5.1). U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku Torsade de Pointes alebo u tých, ktorí užívajú lieky, u ktorých je známe

riziko vzniku Torsade de Pointes, zvážte alternatívy efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir disoproxil.

### Psychiatrické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené psychiatrické nežiaduce reakcie. Zdá sa, že pacienti s predchádzajúcou anamnézou psychiatrických porúch majú väčšie riziko závažných psychiatrických nežiaducich reakcií. Najmä ťažká depresia bola častejšia u pacientov s anamnézou depresie. Po uvedení lieku na trh bola tiež hlásená ťažká depresia, suicidálna smrť, bludy, psychotické správanie a katótonia. Pacienti majú byť poučení, že ak sa objavia príznaky, ako je ťažká depresia, psychóza alebo samovražedné úmysly, majú sa ihneď spojiť so svojim lekárom, aby posúdil možnosť, či symptómy súvisia s použitím efavirenzu a ak áno, aby určil, či riziko pokračujúcej liečby nepreváži nad prínosom (pozri časť 4.8).

### Neurologické príznaky

Často hlásenými nežiaducimi účinkami u pacientov užívajúcich v klinických štúdiách efavirenz 600 mg denne sú príznaky, ktoré zahŕňajú, ale nie sú limitované na závrat, nespavosť, somnolenciu, poruchy koncentrácie a abnormálne sny. V klinických štúdiách s emtricitabínom a tenofovir dizoproxilom sa tiež pozoroval závrat. V klinických štúdiách s emtricitabínom bola hlásená bolesť hlavy (pozri časť 4.8). Neurologické príznaky súvisiace s efavirenzom sa zvyčajne objavia počas prvého alebo prvých dvoch dní terapie a spravidla ustúpia po prvých dvoch až štyroch týždňoch. Pacienti majú byť informovaní, že ak sa objavia tieto časté príznaky, pravdepodobne sa zlepšia pri pokračovaní v liečbe a nepredikujú následný začiatok niektorého z menej častých psychiatrických príznakov.

### Záchvaty

U pacientov užívajúcich efavirenz sa pozorovali kŕče, spravidla v prípade známej anamnézy záchvatov. Pacienti, ktorí súbežne užívajú antikonvulzíva primárne metabolizované pečeňou, ako napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital, môžu vyžadovať periodické monitorovanie plazmatických hladín. V interakčnej štúdiu boli plazmatické koncentrácie karbamazepínu znížené, ak sa karbamazepín podával súbežne s efavirenzom (pozri časť 4.5). U každého pacienta s anamnézou záchvatov je potrebná opatrnosť.

### Porucha funkcie obličiek

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min). Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek si vyžadujú úpravu dávky emtricitabínu a tenofovir dizoproxilom, ktorú nie je možné dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.2 a 5.2). Užívaniu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Ak sa súbežnému použitiu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka a nefrotických liečiv (napr. aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir, interleukín-2) nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených tenofovir dizoproxilom s rizikovými faktormi pre renálnu dysfunkciu boli po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásené prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

Počas používania tenofovir dizoproxilom v klinickej praxi bolo hlásené renálne zlyhanie, poškodenie funkcie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Pred nasadením terapie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa u všetkých pacientov odporúča vypočítať klírens kreatinínu a tiež sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a fosfát

v sére) po dvoch až štyroch týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a následne po každých troch až šiestich mesiacoch u pacientov bez renálnych rizikových faktorov. U pacientov s renálnou dysfunkciou v anamnéze alebo u pacientov s rizikom vzniku renálnej dysfunkcie sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Ak je fosfát v sére < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu znížený na < 50 ml/min. u akéhokoľvek pacienta užívajúceho Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, musí sa v priebehu jedného týždňa znova vyhodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií glukózy v krvi, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Pretože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je kombinovaný liek a dávkový interval jeho jednotlivých zložiek nie je možné zmeniť, liečba Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa musí prerušiť u pacientov s potvrdeným klírensom kreatinínu < 50 ml/min. alebo poklesom fosfátu v sére na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prerušenie liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí iná príčina. Ak je potrebné vysadiť liečbu jednou zo zložiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka alebo ak je potrebná úprava dávky, sú k dispozícii samostatné prípravky efavirenu, emtricitabínu a tenofoviru disoproxilom.

### Účinky na kosti

V 144-týždňovej kontrolovanej klinickej štúdií, ktorá porovnávala tenofovir disoproxil so stavudínom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom u pacientov predtým neliečených antiretrovírusovou liečbou, bol v oboch terapeutických skupinách pozorovaný malý pokles denzity kostného minerálu bedier a chrbtice. Pokles denzity kostného minerálu chrbtice a zmeny kostných biomarkerov oproti východiskovým hodnotám bol v 144. týždni signifikantne väčší v terapeutickú skupinu s tenofovir disoproxilom. Pokles denzity kostného minerálu bedier bol signifikantne väčší v tejto skupine do 96. týždňa. V priebehu 144 týždňov sa však nezvýšilo riziko fraktúr, ani sa nepreukázali klinicky relevantné abnormality kostí.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir disoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho posilnený proteázový inhibítor. U pacientov s osteoporózou, u ktorých existuje vysoké riziko zlomenín, sa majú zvážiť alternatívne režimy liečby.

Abnormality kostí (zriedka spôsobujúce fraktúry) môžu súvisieť s proximálnou obličkovou tubulopatiou (pozri časť 4.8). Pri podozrení na abnormality kostí sa má podľa potreby zaistiť konzultácia.

### Kožné reakcie

Pri jednotlivých zložkách efavirenu/emtricitabínu/tenofoviru disoproxilom bola hlásená mierna až stredne závažná vyrážka. Vyrážka spojená so zložkou efavirenu zvyčajne ustúpi počas pokračujúcej liečby. Vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy môžu zlepšiť znášanlivosť a urýchliť ústup vyrážky. U menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom bola hlásená závažná vyrážka spojená s pľuzgiermi, mokvavou deskvamáciou alebo ulceráciou (pozri časť 4.8). Incidencia erythema multiforme alebo Stevensov-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1 %. Podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa musí prerušiť u pacientov, u ktorých vznikne závažná vyrážka spojená s pľuzgiermi, deskvamáciou, postihnutím slizníc alebo horúčkou. Skúsenosti s efavirenzom u pacientov, ktorí vysadili iné antiretrovirálne látky triedy NNRTI, sú obmedzené. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa neodporúča u pacientov, ktorí mali život ohrozujúcu kožnú reakciu (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) pri užívaní látky z triedy NNRTI.

### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. V niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby na hladinu lipidov, kým pre nárast telesnej hmotnosti nie sú



presvedčivé dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

#### Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôznu stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

#### Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou v čase nasadenia CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú typicky pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

#### Osteonekróza

Hoci sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, závažnej imunosupresie, väčšieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

#### Pacienti s mutáciami HIV-1

U pacientov s HIV-1 mutáciami K65R, M184V/I alebo K103N je potrebné vyhnúť sa použitiu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilum Krka (pozri časti 4.1 a 5.1).

#### Starší ľudia

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilum Krka sa neskúmal u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je pravdepodobnejšie zníženie funkcie pečene alebo obličiek, preto je pri liečbe starších pacientov Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilum Krka potrebná opatrnosť (pozri časti 4.2).

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Pretože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje efavirenz, emtricitabín a tenofovir dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne, sa môžu vyskytnúť u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka. Interakčné štúdie s týmito liekmi sa uskutočnili len u dospelých.

Pretože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je fixnou kombináciou, nesmie sa podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi jeho zložky: emtricitabín alebo tenofovir dizoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka by sa nemal súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi efavirenz, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania (napr. s rifampicínom – pozri časť 4.2). Kvôli podobnosti s emtricitabínom sa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nesmie podávať súbežne s cytidínovými analógmi ako je lamivudín. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie súbežne podávať s adefovir dipivoxilom ani s inými liekmi s obsahom tenofovir alafenamidu.

Efavirenz *in vivo* je induktorom enzýmov CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Pri súbežnom podaní s efavirenzom môže dôjsť k zníženiu plazmatických koncentrácií látok, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov. Efavirenz môže byť induktorom enzýmov CYP2C19 a CYP2C9, no v prostredí *in vitro* bola pozorovaná aj inhibícia a celkový účinok súbežného podania so substrátmi týchto enzýmov nie je jasný (pozri časť 5.2).

Expozícia efavirenu sa môže zvýšiť aj pri podaní s liekmi (napríklad ritonavírom) alebo jedlom (napríklad grapefruitovým džúsom), ktoré ovplyvňujú aktivitu enzýmu CYP3A4 alebo CYP2B6. Zlúčeniny alebo rastlinné prípravky (napríklad výťažky z *Ginkgo biloba* a ľubovník bodkovaný), ktoré indukujú tieto enzýmy, môžu spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie efavirenu. Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.4).

*In vitro* a klinické farmakokinetické interakčné štúdie preukázali, že pravdepodobnosť CYP sprostredkovaných interakcií emtricitabínu a tenofovir dizoproxilu s inými liekmi je malá.

### Interakcia s testom na kanabinoidy

Efavirenz sa neviaže na kanabinoídne receptory. Pri niektorých skriningových testoch u neinfikovaných a HIV infikovaných pacientov, ktorí užívali efavirenz, boli hlásené falošne pozitívne výsledky testov na prítomnosť kanabinoíдов v moči. V týchto prípadoch sa odporúča potvrdzujúce testovanie pomocou špecifickejších metód ako je plynová chromatografia alebo hmotnostná spektrometria.

### Kontraindikácie pri súbežnom používaní

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), pretože inhibícia ich metabolizmu môže viesť k závažným, život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).

#### *Elbasvir/grazoprevir*

Súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože to môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir (pozri časť 4.3 a tabuľku 1).

#### *Vorikonazol*

Súbežné podávanie štandardných dávok efavirenu a vorikonazolu je kontraindikované. Pretože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je liek s fixnou kombináciou dávok, dávku

efavirenzu nie je možné meniť; preto sa vorikonazol a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nesmú podávať súbežne (pozri časť 4.3 a tabuľku 1).

#### *Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)*

Súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a ľubovníka bodkovaného alebo rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný je kontraindikované. Plazmatické hladiny efavirenzu sa môžu pri súbežnom užívaní ľubovníka bodkovaného znížiť v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich liek a/alebo transportných proteínov účinkom ľubovníka bodkovaného. Ak už pacient ľubovník bodkovaný užíva, prerušte jeho užívanie, skontrolujte vírusové hladiny a ak je to možné, aj hladiny efavirenzu. Pri prerušení užívania ľubovníka bodkovaného sa môžu hladiny efavirenzu zvýšiť. Indukčný účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajúť minimálne počas 2 týždňov od prerušenia liečby (pozri časť 4.3).

#### *Liečivá predlžujúce interval QT:*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je kontraindikovaný pri súbežnom užívaní liečiv, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, a ktoré by mohli viesť ku vzniku Torsade de Pointes, ako sú: antiarytmiká triedy IA a III, neuroleptiká a antidepresíva, niektoré antibiotiká vrátane niektorých látok týchto tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká, niektoré nesedatívne antihistaminiká (terfenadín, astemizol), cisaprid, flekainid, niektoré antimalariká a metadón (pozri časť 4.3).

#### Súbežné použitie sa neodporúča

##### *Atazanavir/ritonavir*

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby sa stanovilo odporúčanie pre dávkovanie atazanaviru/ritonaviru v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom. Preto sa súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka neodporúča (pozri tabuľku 1).

##### *Didanozín*

Súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

##### *Sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*

Súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

#### *Lieky, ktoré sa eliminujú obličkami*

Pretože emtricitabín a tenofovir sa eliminujú predovšetkým obličkami, súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s liekmi, ktoré znižujú renálnu funkciu alebo súťažia o aktívnu tubulárnu sekréciu (napr. cidofovir), môže zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú, ale nie sú limitované na aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2 (pozri časť 4.4).

#### Iné interakcie

Interakcie medzi efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom alebo jeho jednotlivou zložkou (zložkami) a inými liekmi sú uvedené nižšie v Tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“, dvakrát denne ako „b.i.d.“, jedenkrát denne ako „q.d.“ a jedenkrát každých 8 hodín ako „q8h“). Ak sú dostupné, v zátvorkách sú uvedené 90 % intervaly spoľahlivosti.

#### **Tabuľka 1: Interakcie medzi efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom alebo jeho jednotlivými zložkami a inými liekmi**

| Liečivo podľa terapeutickej oblasti  | Účinky na hladiny liečiva<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90 % intervalmi<br>spôľahlivosti, ak sú dostupné<br>(mechanizmus)  | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania s<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxilom<br>Krka<br>(efavirenz 600 mg,<br>emtricitabín 200 mg,<br>tenofovir dizoproxil<br>245 mg)   |
|--|--|---|
| <b>ANTIINFECTÍVA</b>   |  |   |
| <b>Antivirotiká proti HIV</b>  |  |   |
| <b>Inhibítory proteázy</b>   |  |   |
| atazanavir/ritonavir/tenofovir<br>dizoproxil<br>(300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg<br>q.d.)   | atazanavir:<br>AUC: ↓ 25 % (↓ 42 až ↓ 3)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 až ↑ 5)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 až ↑ 10)<br>Súbežné podávanie<br>atazanaviru/ritonaviru s tenofovirom<br>viedlo k zvýšenej expozícii<br>tenofoviru. Vyššie koncentrácie<br>tenofoviru by mohli potenciovať<br>nežiaduce udalosti spojené s<br>tenofovirom vrátane porúch obličiek.  | Súbežné podávanie<br>atazanaviru/ritonaviru a<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxilom<br>Krka sa neodporúča.  |
| atazanavir/ritonavir/efavirenz<br>(400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg<br>q.d., všetky dávky podané s jedlom)<br><br>atazanavir/ritonavir/efavirenz<br>(400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg<br>q.d., všetky dávky podané s jedlom) | atazanavir (popoludní):<br>AUC: ↔* (↓ 9 % až ↑ 10 %)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)<br><br>atazanavir (popoludní):<br>AUC: ↔*/** (↓ 10 % až ↑ 26 %)<br>C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 % až ↑ 26 %)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49)<br>(indukcia CYP3A4).<br>* pri porovnaní s podávaním<br>atazanaviru 300 mg/ritonaviru<br>100 mg q.d. večer bez efavirenz.<br>Tento pokles v hladine C <sub>min</sub><br>atazanaviru môže negatívne vplyvať<br>na účinnosť atazanaviru.<br>** na základe porovnania údajov v<br>anamnéze.<br>Súčasné podávanie efavirenz s<br>atazanavirom/ritonaviirom sa<br>neodporúča. |   |
| atazanavir/ritonavir/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| darunavir/ritonavir/efavirenz<br>(300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg<br>q.d.)<br><br>*nižšia ako odporúčané dávky;<br>v prípade odporúčaných dávok sa<br>očakávajú podobné výsledky.                                    | darunavir:<br>AUC: ↓ 13 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 31 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 15 %<br>(indukcia CYP3A4)<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↑ 21 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 17 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 15 %<br>(inhibícia CYP3A4)  | Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxilom Krka<br>môže v kombinácii<br>s darunavirom/<br>ritonaviirom v množstve<br>800/100 mg spôsobiť<br>zníženie koncentrácie C <sub>min</sub> .<br>darunaviru pod optimálnu<br>hodnotu. V prípade<br>podávania<br>Efavirenz/Emtricitabine/ |

|   |  |  |
|---|--|--|
| darunavir/ritonavir/tenofovir dizoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)<br><br>*nižšia ako odporúčaná dávka | darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↑ 22 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 37 %   | Tenofovir disoproxil Krka v kombinácii s darunavirom/ritonavírom by sa mala užívať dávka darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne.   |
| darunavir/ritonavir/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala. Vzhľadom na rozličné cesty vylučovania sa interakcia neočakáva.   | Darunavir/ritonavir sa má v kombinácii s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka užívať opatrne. Pozri riadok ritonavir nižšie. Môže byť indikované monitorovanie renálnej funkcie, najmä u pacientov s prebiehajúcim systémovým alebo obličkovým ochorením alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxickej látky.   |
| fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)   | Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.  | Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a fosamprenavir/ritonavir môžu byť súčasne podávané bez úpravy dávky. Pozri riadok ritonavir nižšie.   |
| fosamprenavir/ritonavir/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| fosamprenavir/ritonavir/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)  | efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>indinavir:<br>AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 40 %<br><br>Keď bol indinavir 1000 mg q8h podávaný s efavirenzom 600 mg q.d., bolo pozorované podobné zníženie v expozícii indinaviru (indukcia CYP3A4).<br>Pre súbežné podávanie efavirenz s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s inhibítorom proteázy pozri nižšie uvedenú časť o ritonavire. | Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na to, aby sa stanovili odporúčania pre dávkovanie indinaviru spolu s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka. Hoci klinický význam poklesu koncentrácií indinaviru nebol stanovený, pri voľbe režimu obsahujúceho efavirenz, zložku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a indinavir treba brať do úvahy stupeň pozorovanej farmakokinetickej interakcie. |
| indinavir/emtricitabín (800 mg q8h/200 mg q.d.)   | indinavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>emtricitabín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔  |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| indinavir/tenofovir dizoproxil<br>(800 mg q8h/245 mg q.d.)   | indinavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |  |
| lopinavir/ritonavir/tenofovir<br>dizoproxil<br>(400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg<br>q.d.)  | lopinavir/ritonavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↑ 32 % (↑ 25 až ↑ 38)<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37 až ↑ 66)<br><br>Vyššie koncentrácie tenofoviru by<br>mohli zosilňovať nežiaduce účinky<br>spojené s tenofovirom vrátane porúch<br>obličiek.  | Nie sú k dispozícii<br>dostatočné údaje na<br>stanovenie odporúčaní pre<br>dávkovanie<br>lopinaviru/ritonaviru<br>s Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxilom<br>Krka. Súbežné podávanie<br>lopinaviru/ritonaviru<br>a Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxilom<br>Krka sa neodporúča.<br>. |
| lopinavir/ritonavir mäkké kapsuly<br>alebo perorálny roztok/efavirenz<br><br>lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz<br>(400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)<br><br>(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.) | Značný pokles expozície lopinaviru si<br>vyžaduje úpravu dávkovania<br>lopinaviru/ritonaviru. Pri použití<br>v kombinácii s efavirenzom a dvoma<br>NRTI dosiahli lopinavir/ritonavir<br>(mäkké kapsuly) 533/133 mg dvakrát<br>denne podobné plazmatické<br>koncentrácie lopinaviru ako<br>lopinavir/ritonavir (mäkké kapsuly)<br>400/100 mg dvakrát denne bez<br>efavirenz (historické údaje).<br><br>Koncentrácie lopinaviru: ↓ 30 - 40 %<br><br>Koncentrácie lopinaviru: podobné<br>ako pri dávke lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg dvakrát denne bez<br>efavirenz. Nevyhnutná úprava<br>dávkovania lopinaviru/ritonaviru pri<br>podávaní s efavirenzom. Pre súbežné<br>podávanie efavirenz s nízkou<br>dávku ritonaviru v kombinácii<br>s inhibítorom proteázy pozri nižšie<br>uvedenú časť o ritonavire. |  |
| lopinavir/ritonavir/emtricitabín   | Interakcia sa neštudovala.   |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| ritonavir/efavirenz<br>(500 mg b.i.d./600 mg q.d.)            | <p>ritonavir:<br/>ráno AUC: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33)<br/>večer AUC: ↔<br/>ráno C<sub>max</sub>: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38)<br/>večer C<sub>max</sub>: ↔<br/>ráno C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86)<br/>večer C<sub>min</sub>: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50)</p> <p>efavirenz:<br/>AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46)<br/>(inhibícia oxidačného metabolizmu sprostredkovaného CYP)</p> <p>Pri podaní efavirenu s ritonavírom v dávke 500 mg alebo 600 mg dvakrát denne nebola táto kombinácia dobre tolerovaná (vyskytli sa napríklad závrat, nauzea, parestézia a zvýšené pečeňové enzýmy). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o znášanlivosti efavirenu s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg, jedenkrát alebo dvakrát denne)..</p> | <p>Súbežné podávanie ritonaviru v dávkach 600 mg a lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa neodporúča. Pri užívaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s nízkou dávkou ritonaviru je potrebné brať do úvahy možnosť nárastu incidencie nežiaducich účinkov spojených s efavirenom v dôsledku možnej farmakodynamickej interakcie.</p>   |
| ritonavir/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.  |  |
| ritonavir/tenofovir dizoproxil                                | Interakcia sa neštudovala.  |  |
| sakvinavir/ritonavir/efavirenz                                | Interakcia sa neštudovala. Pre súbežné podávanie efavirenu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s inhibítorom proteázy, pozri vyššie uvedenú časť o ritonavire.  | <p>Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie odporúčaní pre dávkovanie sakvinaviru/ritonaviru s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka. Súbežné podávanie sakvinaviru/ritonaviru a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa neodporúča. Užívanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka v kombinácii so sakvinarom ako samotným inhibítorom proteázy sa neodporúča.</p> |
| sakvinavir/ritonavir/tenofovir dizoproxil                     | Súbežné podávanie tenofovir dizoproxil so sakvinavírom posilneným ritonavírom tiež neviedlo k žiadnym farmakokinetickým interakciám.  |  |
| sakvinavir/ritonavir/emtricitabín                             | Interakcia sa neštudovala.  |  |
| <b>Antagonista CCR5</b>                                       |   |  |
| maraviroc/efavirenz<br>(100 mg b.i.d./600 mg q.d.)            | <p>maraviroc:<br/>AUC<sub>12h</sub>: ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62)</p> <p>Koncentrácie efavirenu nemerané, nepredpokladá sa žiadny účinok.</p>   | <p>Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre liek obsahujúci maraviroc.</p>  |
| maraviroc/tenofovir dizoproxil<br>(300 mg b.i.d./245 mg q.d.) | <p>maraviroc:<br/>AUC<sub>12h</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Koncentrácie tenofoviru nemerané, nepredpokladá sa žiadny vplyv.</p>   |  |
| maraviroc/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.  |  |
| <b>Inhibítor prenosu reťazcov integrázou</b>                  |   |  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| raltegravir/efavirenz<br>(400 mg jedna dávka/-)       | raltegravir:<br>AUC: ↓ 36 %<br>C <sub>12h</sub> : ↓ 21 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36 %<br>(indukcia UGT1A1)   | Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Krka<br>a raltegravir sa môžu<br>súbežne podávať bez<br>úpravy dávky.   |
| raltegravir/tenofovir dizoproxil<br>(400 mg b.i.d./-) | raltegravir:<br>AUC: ↑ 49 %<br>C <sub>12h</sub> : ↑ 3 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 64 %<br>(neznámy mechanizmus interakcie)<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↓ 10 %<br>C <sub>12h</sub> : ↓ 13 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23 %  |  |
| raltegravir/emtricitabín                              | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| <b>NRTI a NNRTI</b>                                   |  |  |
| NRTI/efavirenz  | Neuskutočnili sa špecifické<br>interakčné štúdie s efavirenzom<br>a inými NRTI ako lamivudínom,<br>zidovudínom a tenofovir<br>dizoproxilom. Klinicky významné<br>interakcie neboli zistené<br>a neočakávajú sa, keďže NRTI sú<br>metabolizované inou cestou ako<br>efavirenz a je nepravdepodobné, že<br>dôjde ku kompetícii o rovnaké<br>metabolické enzýmy a eliminačné<br>dráhy.  | Vzhľadom na podobnosť<br>medzi lamivudínom<br>a emtricitabínom, zložkou<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Krka,<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Krka<br>sa nemá podávať súbežne<br>s lamivudínom (pozri časť<br>4.4). |
| NNRTI/efavirenz                                       | Interakcia sa neštudovala.   | Keďže sa pri použití dvoch<br>NNRTI nedokázal prínos<br>pokiaľ ide o účinnosť<br>a bezpečnosť, súbežné<br>podávanie<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Krka a ďalšieho NNRTI sa<br>neodporúča.   |
| didanozín/tenofovir dizoproxil                        | Súbežné podávanie tenofovir<br>dizoproxilom a didanozínu vedie k 40 –<br>60 % zvýšeniu systémovej expozície<br>didanozínu, čo môže zvýšiť riziko<br>nežiaducich reakcií súvisiacich<br>s didanozínom. Zriedkavo bola<br>hlásená pankreatitída a laktátová<br>acidóza, ktoré boli niekedy smrteľné.<br>Súbežné podávanie tenofovir<br>dizoproxilom a didanozínu v dávke<br>400 mg denne bolo spojené<br>s významným poklesom počtu CD4<br>buniek, pravdepodobne v dôsledku<br>intracelulárnej interakcie zvyšujúcej<br>fosforylovaný (t. j. aktívny)<br>didanozín. Zníženie dávky<br>didanozínu na 250 mg, ktorá bola<br>podávaná súbežne s terapiou<br>tenofovir dizoproxilom, bolo spojené<br>s hláseniami o vysokej miere<br>virologického zlyhania v rámci<br>viacerých testovaných kombinácií. | Súbežné podávanie<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Krka a didanozínu sa<br>neodporúča (pozri časť<br>4.4).   |
| didanozín/efavirenz                                   | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| didanozín/emtricitabín                                | Interakcia sa neštudovala.   |  |



| <b>Antivirotiká proti hepatitíde C</b>        |   |  |
|---|---|--|
| elbasvir/grazoprevir + efavirenz              | <p>elbasvir:<br/>AUC: ↓ 54 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 45 %<br/>(indukcia CYP3A4 alebo P-gp - účinok na elbasvir)</p> <p>grazoprevir:<br/>AUC: ↓ 83 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 87 %<br/>(indukcia CYP3A4 alebo P-gp - účinok na grazoprevir)</p> <p>efavirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>   | <p>Súbežné podávanie efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilum s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože to môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir. Táto strata je spôsobená významným znížením plazmatických koncentrácií elbasviru/grazopreviru spôsobeným indukciou CYP3A4 alebo P-gp. Ďalšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre elbasvir/grazoprevir.</p> |
| boceprevir/efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.) | <p>boceprevir:<br/>AUC: ↔ 19 %*<br/>C<sub>max</sub>: ↔ 8 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 44 %</p> <p>efavirenz:<br/>AUC: ↔ 20 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔ 11 %<br/>(indukcia CYP3A – účinok na boceprevir) *0 - 8 hodín</p> <p>Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 20 % alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 25 %.</p> | <p>Pri podávaní s efavirenzom, zložkou lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, boli plazmatické koncentrácie bocepreviru znížené. Klinický dôsledok tohto pozorovaného zníženia koncentrácií bocepreviru nebol priamo vyhodnotený.</p>  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>ledipasvir/sofosbuvir<br/>(90 mg/400 mg q.d.) +<br/>efavirenz/emtricitabín/tenofovir<br/>dizoproxil<br/>(600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>                        | <p>ledipasvir:<br/>AUC: ↓ 34 % (↓ 41 až ↓ 25)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 až ↑ 25)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 až ↑ 24)</p> <p>sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>GS 331007<sup>1</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>efavirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir:<br/>AUC: ↑ 98 % (↑ 77 až ↑ 123)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 až ↑ 104)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 až ↑ 197)</p>                       | <p>Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).</p>  |
| <p>sofosbuvir/velpatasvir<br/>(400 mg/100 mg q.d.) +<br/>efavirenz/emtricitabín/tenofovir<br/>dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg<br/>q.d.)</p>                      | <p>sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 až ↑ 67)</p> <p>GS331007<sup>1</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>velpatasvir:<br/>AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48)</p> <p>efavirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir:<br/>AUC: ↑ 81 % (↑ 68 až ↑ 94)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53 až ↑ 104)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100 až ↑ 143)</p> | <p>Očakáva sa, že súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/v oxilapreviru zníži koncentráciu velpatasviru a voxilapreviru v plazme. Súbežné podávanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka so sofosbuvírom/velpatasvírom alebo sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p> |
| <p>sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir<br/>(400 mg/100 mg/100 mg q.d.) +<br/>efavirenz/emtricitabín/tenofovir-<br/>dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg<br/>q.d.)</p> | <p>Interakcia sa študovala len so sofosbuvírom/velpatasvírom.</p> <p><i>Očakávaný výsledok:</i><br/>Voxilaprevir: ↓</p>   |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| sofosbuvir<br>(400 mg q.d.) +<br>efavirenz/emtricitabín/tenofovir<br>disoproxil<br>(600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 19 % (↓ 40 až ↑ 10)<br><br>GS331007 <sup>1</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23 % (↓ 30 až ↑ 16)<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>emtricitabín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8 až ↑ 45)<br>C <sub>min</sub> : ↔ | Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Krka<br>a sofosbuvir môžu byť<br>súbežne podané bez<br>upravovania dávky.  |
| simeprevir/efavirenz<br>(150 mg q.d./600 mg q.d.)  | simeprevir:<br>AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92)<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Žiadny účinok (↔) znamená zníženie<br>odhadovaného priemerného pomeru<br>o ≤ 20 % alebo zvýšenie<br>odhadovaného priemerného pomeru<br>o ≤ 25 %<br>(indukcia CYP3A4).                           | Súbežné podávanie<br>simepreviru s efavirenzom,<br>zložkou lieku<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Krka, viedlo<br>k významnému zníženiu<br>plazmatických<br>koncentrácií simpreviru<br>z dôvodu indukcie CYP3A<br>efavirenzom, ktoré môže<br>viesť k strate<br>terapeutického účinku<br>simepreviru. Súbežné<br>podávanie simpreviru<br>s Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxilom<br>Krka sa neodporúča. |
| simeprevir/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.<br>Klinicky významné interakcie sa<br>neočakávajú, nakoľko simprevir<br>a emtricitabín sa vylučujú<br>rozdielnymi cestami.  |   |
| simeprevir/tenofovir dizoproxil<br>(150 mg q.d./245 mg q.d.)   | simeprevir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Žiadny účinok (↔) znamená zníženie<br>odhadovaného priemerného pomeru<br>o ≤ 20 % alebo zvýšenie<br>odhadovaného priemerného pomeru<br>o ≤ 25 %.  |   |
| <b>Antibiotiká</b>   |  |   |

|  |   |   |
|--|---|---|
| klaritromycín/efavirenz<br>(500 mg b.i.d./400 mg q.d.)       | klaritromycín:<br>AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35)<br><br>klaritromycín 14-hydroxy-metabolit:<br>AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69)<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19)<br>(indukcia CYP3A4)<br><br>Počas podávania efavirenz a klaritromycínu došlo u 46 % neinfikovaných dobrovoľníkov k vzniku vyrážky. | Klinický význam týchto zmien v plazmatických hladinách klaritromycínu nie je známy. Namiesto klaritromycínu možno zvážiť podanie alternatívneho lieku (napr. azitromycínu). Iné makrolidové antibiotiká, ako erytromycín, sa neštudovali v kombinácii s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka.  |
| klaritromycín/emtricitabín                                   | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| klaritromycín/tenofovir dizoproxil                           | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| <b>Liečivá proti mykobaktériám</b>                           |   |   |
| rifabutín/efavirenz<br>(300 mg q.d./600 mg q.d.)             | rifabutín:<br>AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56)<br><br>Efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1)<br>(indukcia CYP3A4)  | Pri podávaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa má denná dávka rifabutínu zvýšiť o 50 %. Zvážte zdvojnásobenie dávky rifabutínu v režimoch, kde sa rifabutín podáva dva alebo trikrát týždenne v kombinácii s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil. Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášanlivosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2). |
| rifabutín/emtricitabín                                       | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| rifabutín/tenofovir dizoproxil                               | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| rifampicín/efavirenz<br>(600 mg q.d./600 mg q.d.)            | efavirenz:<br>AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46)<br>(indukcia CYP3A4 a CYP2B6)  | Pri podávaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou môže dodatočná dávka 200 mg/deň (800 mg celkovo) efavirenz spôsobiť expozíciu podobnú ako pri dennej dávke efavirenz 600 mg   |
| rifampicín/tenofovir dizoproxil<br>(600 mg q.d./245 mg q.d.) | rifampicín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |

|  |   |   |
|--|---|---|
| rifampicín/emtricitabín                              | Interakcia sa neštudovala.  | bez užívania rifampicínu. Klinický účinok takejto úpravy dávkovania nebol adekvátne vyhodnotený. Pri upravovaní dávky sa má do úvahy vziať individuálna tolerovateľnosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2). Pri podávaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa neodporúča žiadna úprava dávky rifampicínu. |
| <b>Antimykotiká</b>                                  |   |   |
| itakonazol/efavirenz<br>(200 mg b.i.d./600 mg q.d.)  | itakonazol:<br>AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58)<br>(pokles koncentrácií itakonazolu: indukcia CYP3A4)<br><br>hydroxyitakonazol:<br>AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60)<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔ | Keďže nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie pre užívanie itakonazolu s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka, mala by sa zvážiť alternatívna antimykotická liečba.   |
| itakonazol/emtricitabín                              | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| itakonazol/tenofovir dizoproxil                      | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| posakonazol/efavirenz<br>(-/400 mg q.d.)             | posakonazol:<br>AUC: ↓ 50 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 45 %<br>(UDP-G indukcia)  | Pokiaľ výhody pre pacienta neprevážia riziká, súbežnému podávaniu posakonazolu s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa má vyhnúť.  |
| posakonazol/emtricitabín                             | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| posakonazol/tenofovir dizoproxil                     | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| vorikonazol/efavirenz<br>(200 mg b.i.d./400 mg q.d.) | vorikonazol:<br>AUC: ↓ 77 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 61 %<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↑ 44 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 38 %<br>(kompetitívna inhibícia oxidačného metabolizmu)<br><br>Súbežné podanie štandardných dávok efavirenz a vorikonazolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).  | Pretože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je liek s fixnou kombináciou dávok, nie je možno meniť dávku efavirenz; preto sa vorikonazol a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nesmú podávať súbežne.   |
| vorikonazol/emtricitabín                             | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| vorikonazol/tenofovir dizoproxil                     | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| <b>Antimalariká</b>                                  |   |   |

|  |   |   |
|--|---|---|
| artemeter/lumefantrín/efavirenz<br>(20/120 mg tableta, 6 dávok po 4 tablety v každej na 3 dni/600 mg q.d.) | artemeter:<br>AUC: ↓ 51 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 21 %<br><br>dihydroartemisinín (aktívny metabolit):<br>AUC: ↓ 46 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 38 %<br><br>lumefantrín:<br>AUC: ↓ 21 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↓ 17 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>(indukcia CYP3A4)  | Keďže znížené koncentrácie artemeteru, dihydroartemisinínu alebo lumefantrínu môžu spôsobiť zníženie účinnosti antimalariík, odporúča sa opatrnosť pri podávaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka súbežne s tabletami obsahujúcimi artemeter/lumefantrín. |
| artemeter/lumefantrín/emtricitabín   | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| artemeter/lumefantrín/tenofovir dizoproxil   | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| atovakvon a progvanil hydrochlorid/efavirenz<br>(250/100 mg jedna dávka/600 mg q.d.)                       | atovakvon:<br>AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61)<br><br>progvanil:<br>AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65)<br>C <sub>max</sub> : ↔   | Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka by sa nemal súbežne podávať s atovakvom/progvanilom.  |
| atovakvon a progvanil hydrochlorid/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| atovakvon a progvanil hydrochlorid/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| <b>ANTI-KONVULZÍVA</b>   |   |   |
| karbamazepín/efavirenz<br>(400 mg q.d./600 mg q.d.)  | karbamazepín:<br>AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44)<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53)<br>(pokles koncentrácií karbamazepínu: indukcia CYP3A4; pokles koncentrácií efavirenu: indukcia CYP3A4 a CYP2B6)<br><br>Súbežné podávanie vyšších dávok efavirenu alebo karbamazepínu sa neštudovalo. | Nie je možné stanoviť odporúčania pre dávkovanie pri použití Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s karbamazepínom. Malo by sa zvážiť použitie alternatívneho antikonvulzíva. Je potrebné pravidelne monitorovať plazmatické hladiny karbamazepínu.          |
| karbamazepín/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| karbamazepín/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.  |   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| fenytoín, fenobarbital a iné antikonvulzíva, ktoré sú substrátmi izozýmov CYP | Interakcia s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovir dizoproxilom sa neštudovala. Pri podávaní s efavirenzom existuje možnosť zníženia alebo zvýšenia plazmatických koncentrácií fenytoínu, fenobarbitalu a iných antikonvulzív, ktoré sú substrátmi izozýmov CYP. | Keď sa Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Krka podáva súbežne s antikonvulzívom, ktoré je substrátom izozýmov CYP, majú sa pravidelne monitorovať hladiny antikonvulzíva. |
| kyselina valproová/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)                      | Žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku efavirenu. Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že neexistuje klinicky významný účinok na farmakokinetiku kyseliny valproovej.  | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Krka a kyselina valproová sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky. Pacienti majú byť sledovaní za účelom kontroly záchvatov.          |
| kyselina valproová/emtricitabín   | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| kyselina valproová/tenofovir dizoproxil                                       | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| vigabatrín/efavirenz<br>gabapentín/efavirenz                                  | Interakcia sa neštudovala. Klinicky významné interakcie sa nepredpokladajú, pretože vigabatrín a gabapentín sa výhradne vylučujú nezmenené v moči a je nepravdepodobné, že budú súťažiť o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy ako efavirenz.                 |  |
| vigabatrín/emtricitabín<br>gabapentín/emtricitabín                            | Interakcia sa neštudovala.   | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Krka a vigabatrín alebo gabapentín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.   |
| vigabatrín/tenofovir dizoproxil<br>gabapentín/tenofovir dizoproxil            | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| <b>ANTIKOAGULANTY</b>   |  |  |
| warfarín/efavirenz<br>acenokumarol/efavirenz                                  | Interakcia sa neštudovala. Plazmatické koncentrácie a účinky warfarínu alebo acenokumarolu môže efavirenz potenciálne zvyšovať alebo znižovať.   | Pri súbežnom podávaní s Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxilom Krka môže byť potrebná úprava dávky warfarínu alebo acenokumarolu.   |
| <b>ANTIDEPRESÍVA</b>  |  |  |
| <b>Inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)</b>                     |  |  |
| sertralín/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)                                  | sertralín:<br>AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58)<br><br>favirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16)<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>(indukcia CYP3A4)                    | Zvýšenie dávok sertralínu sa má riadiť klinickou odpoveďou, keď sa podáva súbežne s Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxilom Krka.  |
| sertralín/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Krka a paroxetín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.   |
| sertralín/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| paroxetín/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)                                  | paroxetín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔   | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Krka a paroxetín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.   |
| paroxetín/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| paroxetín/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.   |  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| fluoxetín/efavirenz   | Interakcia sa neštudovala. Pretože fluoxetín má podobný metabolický profil s paroxetínom, t. j. silný inhibičný účinok na CYP2D6, predpokladá sa podobné chýbanie interakcie pre fluoxetín.  | Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a fluoxetín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.  |
| fluoxetín/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| fluoxetín/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| <b>Inhibitor spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu</b>                   |  |  |
| bupropion/efavirenz<br>(150 mg, jedna dávka (s riadeným uvoľňovaním)/600 mg q.d.) | bupropion:<br>AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47)<br><br>hydroxybupropion:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80)<br>(indukcia CYP2B6)   | Zvýšenie dávky bupropionu by sa malo riadiť klinickou reakciou, avšak nemala by sa prekročiť maximálna odporúčaná dávka bupropionu. V dávkovaní efavirenu nie je nutná žiadna úprava.  |
| bupropion/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| bupropion/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| <b>LIEČIVÁ NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM</b>   |  |  |
| <b>Blokátory kalciového kanála</b>  |  |  |
| diltiazem/efavirenz<br>(240 mg q.d./600 mg q.d.)                                  | diltiazem:<br>AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75)<br><br>desacetyldiltiazem:<br>AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75)<br><br>N-monodesmetyldiltiazem:<br>AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52)<br><br>efavirenz:<br>AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26)<br>(indukcia CYP3A4)<br>Nárast farmakokinetických parametrov efavirenu sa nepovažuje za klinicky významný. | Úpravy dávok diltiazemu sa majú riadiť klinickou odpoveďou, keď sa podáva súbežne s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre diltiazem).                                   |
| diltiazem/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| diltiazem/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| verapamil, felodipín, nifedipín a nikardipín                                      | Interakcia s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovir dizoproxilom sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní efavirenu s blokátorom kalciového kanála, ktorý je substrátom enzýmu CYP3A4, existuje možnosť zníženia plazmatických koncentrácií blokátora kalciového kanála.   | Úpravy dávok blokátora kalciového kanála sa majú riadiť klinickou odpoveďou, keď sa podáva súbežne s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre blokátor kalciového kanála). |
| <b>LIEČIVÁ ZNÍŽUJÚCE LIPIDY</b>   |  |  |



| <b>Inhibítory HMG Co-A reduktázy</b>               |  |   |
|--|--|---|
| atorvastatín/efavirenz<br>(10 mg q.d./600 mg q.d.) | atorvastatín:<br>AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26)<br><br>2-hydroxyatorvastatín:<br>AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23)<br><br>4-hydroxyatorvastatín:<br>AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51)<br><br>celkovo aktívne inhibítory HMG<br>Co-A reduktázy:<br>AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)   | Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Keď sa atorvastatín podáva súbežne s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka, môže byť potrebná úprava dávkovania atorvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre atorvastatín). |
| atorvastatín/emtricitabín                          | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| atorvastatín/tenofovir dizoproxil                  | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| pravastatín/efavirenz<br>(40 mg q.d./600 mg q.d.)  | pravastatín:<br>AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)   | Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Keď sa pravastatín podáva súbežne   |
| pravastatín/emtricitabín                           | Interakcia sa neštudovala.   | s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka, môže byť potrebná úprava dávkovania pravastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre pravastatín).  |
| pravastatín/tenofovir dizoproxil                   | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| simvastatín/efavirenz<br>(40 mg q.d./600 mg q.d.)  | simvastatín:<br>AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79)<br><br>kyselina simvastatínová:<br>AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58)<br><br>celkovo aktívne inhibítory HMG<br>Co-A reduktázy:<br>AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78)<br>(indukcia CYP3A4)<br><br>Súbežné podávanie efavirenz s atorvastatínom, pravastatínom alebo simvastatínom neovplyvnilo hodnoty AUC alebo C <sub>max</sub> efavirenz. | Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Keď sa simvastatín podáva súbežne s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka, môže byť potrebná úprava dávkovania simvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre simvastatín).    |
| simvastatín/emtricitabín                           | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| simvastatín/tenofovir dizoproxil                   | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| rosuvastatín/efavirenz                             | Interakcia sa neštudovala. Rosuvastatín je prevažne vylučovaný v zmenenej forme stolicou, preto sa interakcia s efavirenzom nepredpokladá.   | Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a rosuvastatín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.  |
| rosuvastatín/emtricitabín                          | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| rosuvastatín/tenofovir dizoproxil                  | Interakcia sa neštudovala.   |   |
| <b>HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>                    |  |   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Orálne:<br>etinylestradiol +<br>norgestimát/efavirenz<br>(0,035 mg + 0,25 mg q.d./600 mg<br>q.d.) | etinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 to ↓ 25)<br><br>norelgestromín (aktívny metabolit):<br>AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85)<br><br>levonorgestrel (aktívny metabolit):<br>AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90)<br>(indukcia metabolizmu)<br><br>efavirenz: žiadna klinicky významná<br>interakcia.<br>Klinický význam týchto účinkov nie<br>je známy. | Okrem hormonálnych<br>kontraktív sa musí<br>používať spoľahlivá<br>metóda bariérovej<br>antikoncepcie (pozri časť<br>4.6).   |
| etinylestradiol/tenofovir dizoproxil<br>(-/245 mg q.d.)   | etinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |  |
| norgestimát/etinylestradiol/<br>emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| Injekcia:<br>depomedroxyprogesterón acetát<br>(DMPA)/efavirenz<br>(150 mg i.m. jedna dávka DMPA)  | V 3-mesačnej štúdiu zameranej na<br>interakciu liekov neboli pozorované<br>významné rozdiely v MPA<br>farmakokinetických parametroch<br>medzi pacientmi užívajúcimi<br>antiretrovirálnu liečbu obsahujúcu<br>efavirenz a pacientmi bez<br>antiretrovirálnej liečby. Podobné<br>výsledky zistili aj iní skúšajúci, hoci<br>plazmatické hladiny MPA boli<br>v druhej štúdiu premenlivejšie.<br>V oboch štúdiách zostali hladiny<br>progesterónu v plazme u pacientov<br>užívajúcich efavirenz a DMPA nízke<br>v súlade s potlačením ovulácie.                            | Vzhľadom na obmedzené<br>množstvo dostupných<br>informácií sa okrem<br>hormonálnych<br>kontraktív musí<br>používať spoľahlivá<br>metóda bariérovej<br>antikoncepcie (pozri časť<br>4.6). |
| DMPA/tenofovir dizoproxil   | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| DMPA/emtricitabín   | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| Implantát:<br>etonogestrel/efavirenz  | Môže sa očakávať znížená expozícia<br>etonogestrelu (indukcia CYP3A4).<br>Ojedinele sa vyskytli<br>postmarketingové hlásenia o zlyhaní<br>antikoncepcie s etonogestrelom<br>u pacientov vystavených efavirenz.   | Okrem hormonálnych<br>kontraktív sa musí<br>používať spoľahlivá<br>metóda bariérovej<br>antikoncepcie (pozri časť<br>4.6).   |
| etonogestrel/tenofovir dizoproxil   | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| etonogestrel/emtricitabín   | Interakcia sa neštudovala.   |  |
| <b>IMUNOSUPRESÍVA</b>   |  |  |
| imunosupresíva metabolizované<br>CYP3A4 (napr. cyklosporín,<br>takrolimus, sirolimus)/efavirenz   | Interakcia sa neštudovala.<br>↓ expozícia imunosupresíva sa dá<br>očakávať (indukcia CYP3A4).<br>Pri týchto imunosupresívach sa<br>nepredpokladá, že bude mať účinok<br>na expozíciu efavirenz.  | Môže sa vyžadovať úprava<br>dávkovania<br>imunosupresíva. Po začatí<br>alebo ukončení liečby<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxilom                                       |

|   |   |   |
|---|---|---|
| takrolimus/emtricitabín/tenofovir dizoproxil<br>(0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.) | takrolimus:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24h</sub> : ↔<br><br>emtricitabín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24h</sub> : ↔<br><br>tenofovir dizoproxil:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24h</sub> : ↔   | Krka sa odporúča podrobné monitorovanie koncentrácie imunosupresíva minimálne dva týždne (kým sa koncentrácia neustáli).  |
| <b>OPIOIDY</b>  |   |   |
| metadón/efavirenz<br>(35 - 100 mg q.d./600 mg q.d.)                                 | metadón:<br>AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59)<br>(indukcia CYP3A4)<br><br>V štúdií HIV infikovaných narkomanov viedlo súbežné podanie efavirenz s metadónom k zníženiu plazmatických hladín metadónu a k opioidným abstinenčným príznakom. Aby sa zmiernili abstinenčné príznaky bola dávka metadónu zvýšená priemerne o 22 %. | Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu spolu s Atriplou vzhľadom na riziko predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.3).  |
| metadón/tenofovir dizoproxil<br>(40-110 mg q.d./245 mg q.d.)                        | metadón:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔  |   |
| metadón/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| buprenorfín/naloxón/efavirenz   | buprenorfín:<br>AUC: ↓ 50 %<br><br>norbuprenorfín:<br>AUC: ↓ 71 %<br><br>efavirenz:<br>Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.  | Napriek zníženiu expozície buprenorfínu, u žiadnych pacientov sa neprejavili abstinenčné príznaky. Pri súbežnom podávaní s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir dizoproxil Krka nemusí byť úprava dávky buprenorfínu nevyhnutná. |
| buprenorfín/naloxón/emtricitabín  | Interakcia sa neštudovala.  |   |
| buprenorfín/naloxón/tenofovir dizoproxil  | Interakcia sa neštudovala.  |   |

<sup>1</sup> Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuviru.

#### Štúdie uskutočnené s inými liekmi

Pri podávaní efavirenz s azitromycínom, cetirizínom, fosamprenavirom/ritonavriom, lorazepamom, nelfinavirom, zidovudínom, antacidami obsahujúcimi hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý, famotidínom alebo flukonazolom nedošlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám. Možnosť interakcií efavirenz s inými azolovými antimykotikami, napr. ketokonazolom, sa neskúmala.

Pri podávaní emtricitabínu so stavudínom, zidovudínom alebo famciklovirom nedošlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám. Pri súbežnom podávaní tenofovir dizoproxil s emtricitabínom, nelfinavirom alebo ribavirínom sa nevyskytli žiadne klinicky významné farmaceutické interakcie.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy v reprodukčnom veku (pozri nižšie a časť 5.3)

Ženy užívajúce Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa majú vyhnúť otehotneniu. Ženy v reprodukčnom veku majú pred nasadením Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka absolvovať tehotenský test.

Antikoncepcia u mužov a žien

Počas liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka je vždy potrebné používať bariérovú antikoncepciu v kombinácii s inými antikoncepčnými metódami (napríklad perorálne alebo iné hormonálne kontraceptíva, pozri časť 4.5). Vzhľadom na dlhý polčas efavirenz sa počas 12 týždňov po ukončení užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka odporúča použitie primeraných antikoncepčných opatrení.

Gravidita

*Efavirenz*

Vyskytlo sa sedem retrospektívnych hlásení o nálezoch konzistentných s defektmi neurálnej trubice vrátane meningocele, všetky u matiek vystavených režimom obsahujúcim efavirenz (okrem akýchkoľvek tabliet obsahujúcich fixnú kombináciu dávky efavirenz) v prvom trimestri. Dva ďalšie prípady (1 prospektívny a 1 retrospektívny), vrátane udalostí konzistentných s defektmi neurálnej trubice, boli hlásené pri tablete obsahujúcej fixnú kombináciu efavirenz, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil. Kauzálny vzťah týchto príhod k používaniu efavirenz nebol stanovený a menovateľ nie je známy. Keďže sa defekty neurálnej trubice vyskytujú počas prvých 4 týždňov fetálneho vývoja (obdobie počas ktorého sa neurálne trubice uzatvárajú), toto možné riziko by sa týkalo žien vystavených efavirenz počas prvého trimestra gravidity.

Do júla 2013 dostal Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou (APR) prospektívne hlásenia o 904 graviditách s expozíciou režimom obsahujúcim efavirenz počas prvého trimestra, končiacich 766 živými pôrodmi. U jedného dieťaťa sa hlásil defekt neurálnej trubice a frekvencia a typ ostatných vrodených chýb boli podobné chybám, ktoré sa pozorovali u detí vystavených režimom bez efavirenz, ako aj chybám v HIV negatívnych kontrolných skupinách. Výskyt defektov neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje od 0,5-1 prípadu na 1 000 živých pôrodov.

Malformácie boli pozorované na plodoch opíc liečených efavirenzom (pozri časť 5.3).

*Emtricitabín a tenofovir dizoproxil*

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu, spájanú s emtricitabínom a tenofovir dizoproxilom. Štúdie na zvieratách s emtricitabínom a tenofovir dizoproxilom nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom.

Dojčenie

Preukázalo sa, že efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch efavirenz, emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat. Riziko hroziace dojčatám nie je možné vylúčiť. Preto sa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

Krka nemá užívať počas laktácie.

Vo všeobecnosti sa odporúča aby ženy, infikované HIV nedojčili svoje deti aby nedošlo k prenosu HIV na dieťa.

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne ľudské údaje o účinkoch efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilom. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadne nepriaznivé účinky efavirenu, emtricitabínu alebo tenofovir dizoproxilom na fertilitu.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby efavirenom, emtricitabínom a tenofovir dizoproxilom bol však hlásený závrat. Efavirenz môže tiež spôsobiť poruchu koncentrácie a/alebo somnolenciu. Pacientov je potrebné poučiť, že ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky, nemajú vykonávať potenciálne nebezpečné úlohy, napr. viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Kombinácia efavirenu, emtricitabínu a tenofovir dizoproxilom sa študovala na 460 pacientoch ako kombinácia fixnej dávky efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilom (štúdia AI266073) alebo ako jednotlivé zložky (štúdia GS-01-934). Nežiaduce reakcie boli všeobecne veľmi konzistentné s tými, ktoré sa vyskytli v predchádzajúcich štúdiách jednotlivých zložiek. Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa považovali za možno alebo pravdepodobne súvisiace s užívaním efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilom u pacientov liečených až 48 týždňov v štúdiu AI266073, boli psychiatrické poruchy (16 %), poruchy nervovej sústavy (13 %) a gastrointestinálne poruchy (7 %).

Hlásené boli závažné kožné reakcie ako Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém, neuropsychiatrické nežiaduce reakcie (vrátane hlbokých depresí, samovrážd, záchvatov v správaní podobných psychózam), závažné hepatické príhody, pankreatické a laktátové acidózy (v niektorých prípadoch fatálne).

Tiež boli hlásené zriedkavé prípady renálnej poruchy, renálneho zlyhania a menej časté prípady proximálnej renálnej tubulopatie (vrátane Fanconioho syndrómu), čo niekedy viedlo k abnormalitám kostí (niekedy prispievali k zlomeninám). Monitorovanie renálnej funkcie sa odporúča u pacientov užívajúcich Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (pozri časť 4.4).

Zastavenie liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka u pacientov infikovaných HIV a zároveň aj HBV môže súvisieť s ťažkým akútnym zhoršením hepatitídy (pozri časť 4.4).

Užívanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka s jedlom môže zvýšiť expozíciu efavirenu a viesť k zvýšeniu frekvencie výskytu nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie z klinickej štúdie a po uvedení efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilom a jednotlivých zložiek efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilom na trh, a to v antiretrovírusovej kombinovanej terapii sú uvedené nižšie v Tabuľke 2, podľa triedy orgánových systémov, frekvencie a zložky (zložiek) efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilom, ktorým sa pripisujú nežiaduce reakcie. V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ ) alebo zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ).

*Nežiaduce reakcie súvisiace s užívaním efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil*  
 Nežiaduce reakcie vyžadujúce si liečbu hlásené v rámci štúdie AI266073 (po dobu 48 týždňov, n = 203), ktoré sa považovali za možno alebo pravdepodobne súvisiacimi s efavirenom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom, ktoré však nesúviseli so žiadnou z jednotlivých zložiek efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil, zahŕňali:

Časté:

- anorexia

Menej časté:

- sucho v ústach
- nesúvislá reč
- zvýšená chuť na jedlo
- znížené libido
- myalgia

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie súvisiace s efavirenom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom uvedené podľa zložky (zložiek) efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil, ktorej (ktorým) sa pripisujú nežiaduce reakcie.**

|   | efavirenz  | emtricitabín                           | tenofovir dizoproxil        |
|---|--|--|-----------------------------|
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i> |  |  |                             |
| Časté                                       |  | neutropénia                            |                             |
| Menej časté                                 |  | anémia <sup>1</sup>                    |                             |
| <i>Poruchy imunitného systému:</i>          |  |  |                             |
| Časté                                       |  | alergická reakcia                      |                             |
| Menej časté                                 | precitlivosť   |  |                             |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>        |  |  |                             |
| Veľmi časté                                 |  |  | hypofosfátémia <sup>2</sup> |
| Časté                                       | hypertriglyceridémia <sup>3</sup>  | hyperglykémia,<br>hypertriglyceridémia |                             |
| Menej časté                                 | hypercholesterolémia <sup>3</sup>  |  | hypokaliémia <sup>2</sup>   |
| Zriedkavé                                   |  |  | laktátová acidóza           |
| <i>Psychické poruchy:</i>                   |  |  |                             |
| Časté                                       | depresia (závažná v 1,6 %) <sup>3</sup> , úzkosť <sup>3</sup> , abnormálne sny <sup>3</sup> , insomnie <sup>3</sup>  | abnormálne sny,<br>insomnie            |                             |
| Menej časté                                 | pokusy o samovraždu <sup>3</sup> , predstavy o samovražde <sup>3</sup> , psychóza <sup>3</sup> , mánia <sup>3</sup> , paranoja <sup>3</sup> , halucinácie <sup>3</sup> , euforická nálada <sup>3</sup> , citová labilita <sup>3</sup> , stav zmätenosti <sup>3</sup> , agresia <sup>3</sup> , katatónia <sup>3</sup> |  |                             |
| Zriedkavé                                   | uskutočnená samovražda <sup>3,4</sup> , bludy <sup>3,4</sup> , neuróza <sup>3,4</sup>  |  |                             |
| <i>Poruchy nervového systému:</i>           |  |  |                             |
| Veľmi časté                                 |  | bolesť hlavy                           | závrat                      |
| Časté                                       | poruchy cerebrálnej koordinácie a rovnováhy <sup>3</sup> , somnolencia (2,0 %) <sup>3</sup> , bolesť hlavy (5,7 %) <sup>3</sup> , porucha pozornosti (3,6 %) <sup>3</sup> , závrat (8,5 %) <sup>3</sup>  | závrat                                 | bolesť hlavy                |

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Menej časté  | kŕče <sup>3</sup> , amnézia <sup>3</sup> , poruchy myslenia <sup>3</sup> , ataxia <sup>3</sup> , poruchy koordinácie <sup>3</sup> , agitovanosť <sup>3</sup> , tremor |   |  |
| <i>Poruchy oka:</i>  |   |   |  |
| Menej časté  | nejasné videnie   |   |  |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>                                   |   |   |  |
| Menej časté  | tinitus, vertigo  |   |  |
| <i>Poruchy ciev:</i>   |   |   |  |
| Menej časté  | sčervenanie   |   |  |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>                        |   |   |  |
| Veľmi časté  |   | hnačka, nauzea  | hnačka, vracanie, nauzea   |
| Časté  | hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea   | zvýšená amyláza vrátane zvýšenia pankreatickej amylázy, zvýšená sérová lipáza, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia   | bolesti brucha, abdominálna distenzia, flatulencia   |
| Menej časté  | pankreatitída   |   | pankreatitída  |
| <i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>                            |   |   |  |
| Časté  | zvýšená asparátaminotransferáza (AST), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT), zvýšená glutamyltransferáza (GGT)  | zvýšená sérová AST alebo zvýšená sérová ALT, hyperbilirubínémia   | zvýšené transaminázy   |
| Menej časté  | akútna hepatitída   |   |  |
| Zriedkavé  | zlyhanie pečene <sup>3,4</sup>  |   | hepatická steatóza, hepatitída   |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>                          |   |   |  |
| Veľmi časté  | vyrážka (mierna až ťažká 11,6 %, všetky stupne, 18 %) <sup>3</sup>  |   | vyrážka  |
| Časté  | pruritus  | vezikulobulózna vyrážka, pustulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, vyrážka, pruritus, urtikária, zmena sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia) <sup>1</sup> |  |
| Menej časté  | Stevensov-Johnsonov syndróm, multifonný erytém <sup>3</sup> , ťažká vyrážka (< 1%)  | angioedém <sup>4</sup>  |  |
| Zriedkavé  | fotoalergická dermatitída   |   | angioedém  |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i> |   |   |  |
| Veľmi časté  |   | zvýšená kreatínkináza   |  |
| Menej časté  |   |   | rabdomyolýza <sup>2</sup> , svalová slabosť <sup>2</sup>   |
| Zriedkavé  |   |   | osteomalácia (uvádzaná ako bolesť kostí a zriedka spôsobujúca fraktúry) <sup>2,4</sup> , myopatia <sup>2</sup> |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>                          |   |   |  |
| Menej časté  |   |   | zvýšený kreatinín, proteínúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconiho syndrómu                      |

|  |              |                 |   |
|--|--------------|-----------------|---|
| Zriedkavé  |              |                 | zlyhanie obličiek (akútne či chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) <sup>4</sup> , nefrogénny diabetes insipidus |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>   |              |                 |   |
| Menej časté  | gynekomastia |                 |   |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i> |              |                 |   |
| Veľmi časté  |              |                 | asténia   |
| Časté  | únava        | bolesť, asténia |   |

<sup>1</sup> Anémia bola častá a zmena sfarbenia pokožky (zvýšená pigmentácia) bola veľmi častá po podaní emtricitabínu detským pacientom.

<sup>2</sup> Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Nepovažuje sa za príčinne súvisiacu s tenofovir dizoproxilom v neprítomnosti proximálnej obličkovej tubulopatie.

<sup>3</sup> Ďalšie podrobnosti nájdete v časti 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií.

<sup>4</sup> Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná po uvedení na trh v sledovaní buď efavirenu, embitricitabínu alebo tenovir dizoproxilom. Frekvenčná kategória bola odhadovaná zo štatistického výpočtu na základe celkového počtu pacientov liečených efavirenom v klinických skúšaní (n = 3969) alebo pacientov s expozíciou embitricitabínu v randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní (n = 1563) alebo pacientov s expozíciou tenofovir dizoproxilom v randomizovaných kontrolovaných skúšaní a v rozšírenom prístupovom programe (n = 7319).

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Vyrážka*

V klinických skúšaní efavirenu boli vyrážky spravidla mierne až stredne ťažké makulopapulárne kožné erupcie, ktoré sa vyskytli v priebehu prvých dvoch týždňov od začiatku terapie efavirenom. U väčšiny pacientov vyrážka ustúpila pri pokračujúcej liečbe efavirenom v priebehu jedného mesiaca. Pacientom, ktorí prerušili terapiu kvôli vyrážke, je možné znovu nasadiť Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Pri opätovnom nasadení Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa odporúča použiť vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy.

### *Psychiatrické príznaky*

U pacientov s anamnézou psychiatrických porúch je väčšie riziko závažných psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré sú uvedené v stĺpci efavirenu v Tabuľke 2.

### *Neurologické príznaky*

Neurologické príznaky sú časté pri efavirene, jednej zo zložiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka. V klinicky kontrolovaných štúdiách efavirenu sa vyskytli neurologické príznaky miernej až závažnej intenzity u 19 % (závažné 2 %) pacientov a u 2 % pacientov sa prerušila liečba pre tieto príznaky. Neurologické príznaky sa obvykle vyskytnú počas prvého dňa alebo počas prvých dvoch dní liečby efavirenom a zvyčajne ustúpia po prvých dvoch až štyroch týždňoch. Môžu sa vyskytnúť častejšie, keď sa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka užíva súčasne s jedlom, pravdepodobne kvôli zvýšeniu plazmatických hladín efavirenu (pozri časť 5.2). Zdá sa, že podávanie lieku večer pred spaním zlepšuje znášateľnosť týchto príznakov (pozri časť 4.2).

### *Zlyhanie pečene pri užívaní efavirenu*

Zlyhanie pečene, ktoré sa uvádzajú v hláseniach po uvedení na trh, vrátane prípadov u pacientov s dovtedy neexistujúcim ochorením pečene alebo inými identifikovateľnými faktormi boli niekedy charakterizované prudkým priebehom, ktorý vyústil v niektorých prípadoch do transplantácie alebo úmrtia.

### *Porucha funkcie obličiek*

Keďže Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka môže spôsobovať renálne poškodenie, odporúča sa monitorovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.4 a 4.8 Súhrn bezpečnostného profilu).



Proximálna renálna tubulopatia sa vo všeobecnosti vyriešila alebo zlepšila po ukončení podávania tenofovir dizoproxil. U niektorých pacientov sa však poklesy klirensu kreatinínu úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir dizoproxil. U pacientov ohrozených poškodením funkcie obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti ktorým sú súbežne podávané nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir dizoproxil (pozri časť 4.4).

#### *Interakcia s didanozínom*

Súbežné užívanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a didanozínu sa neodporúča, lebo to vyústi do 40 - 60 %-ného zvýšenia systémovej expozície didanozínu, ktoré môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s didanozínom (pozri časť 4.5). Zriedkavo bola hlásená pankreatitída a laktátová acidóza, v niektorých prípadoch fatálna.

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Syndróm imunitnej reaktívácie*

U pacientov infikovaných vírusom HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, obzvlášť u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo s dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

U detí do 18 rokov nie je k dispozícii dostatok údajov o bezpečnosti. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa v tejto populácii neodporúča (pozri časť 4.2).

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa neštudoval u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov sa pravdepodobnejšie vyskytuje zhoršenie hepatickej alebo renálnej funkcie, a preto pri liečbe starších pacientov Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka treba byť opatrný (pozri časť 4.2).

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Keďže tenofovir dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, odporúča sa dôkladné sledovanie renálnej funkcie u každého pacienta s miernou renálnou poruchou liečeného Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

##### *Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV/HSV alebo HCV*

Počas štúdie GS-01-934 sa súbežne infikoval vírusom HSV (n = 13) alebo HCV (n = 26) iba obmedzený počet pacientov. Profil nežiaducich reakcií efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir dizoproxil u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV/HSV alebo HIV/HCV bol podobný profilu, ktorý bol pozorovaný u pacientov infikovaných vírusom HIV bez súbežnej infekcie. Zvýšenia AST a ALT sa však podľa očakávania vyskytli v tejto populácii pacientov častejšie ako v bežnej populácii infikovanej vírusom HIV.

##### *Exacerbácie hepatitídy po vysadení liečby*

U HIV infikovaných pacientov so súčasťou infekciou HSV sa môžu po vysadení liečby objaviť

klinické a laboratórne príznaky hepatitídy (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

U niektorých pacientov, ktorí náhodne užili 600 mg efavirenu dvakrát denne bol hlásený nárast neurologických príznakov. U jedného pacienta sa vyskytli mimovoľné svalové kontrakcie.

#### Liečba

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na symptómy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby sa musí aplikovať štandardná podporná liečba.

Na odstránenie nevstrebaneho efavirenu je možné podať aktívne uhlie. Špecifické antidotum na predávkovanie efavirenom neexistuje. Vzhľadom na to, že efavirenz sa silne viaže na proteíny, je nepravdepodobné, že by sa dialýzou podarilo odstrániť významnejšie množstvá liečiva z krvi.

Až 30 % dávky emtricitabínu a približne 10 % dávky tenofoviru môže byť odstránených hemodialýzou. Nie je známe, či sa emtricitabín alebo tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu infekcií HIV, kombinácie, ATC kód: J05AR06

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz nekompetitívne inhibuje HIV-1 reverznú transkriptázu (RT) a významne neinhibuje RT alebo bunkové polymerázy ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$ ) kyseliny deoxyribonukleovej (DNA) vírusu ľudskej imunodeficiencie-2 (HIV-2). Emtricitabín je nukleozidový analóg cytidínu. Tenofovir dizoproxil sa *in vivo* konvertuje na tenofovir, nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg adenozinmonofosfátu.

Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát a tenofovir sa fosforyluje na tenofovirdifosfát. Štúdie *in vitro* ukázali, že emtricitabín aj tenofovir sa môžu pri vzájomnej kombinácii v bunkách plne fosforylovať. Emtricitabíntrifosfát a tenofovirdifosfát kompetitívne inhibujú reverznú transkriptázu HIV-1, čo vedie k ukončeniu DNA reťazca.

Emtricitabíntrifosfát aj tenofovirdifosfát sú slabými inhibítormi DNA polymeráz cicavcov *in vitro* a *in vivo* sa nevyskytol žiaden dôkaz toxicity na mitochondrie.

#### Elektrofyziológia srdca

Účinok efavirenu na QTc interval bol hodnotený v nezaslepenom, pozitívnom a placebom kontrolovanom prekríženom skúšaní zameranom na QT s obdobím s jednou fixnou sekvenciou 3 s 3 liečbami u 58 zdravých účastníkov obohatených o polymorfizmus CYP2B6. Stredná hodnota Cmax efavirenu u účastníkov s CYP2B6 \*6/\*6 genotypom po podávaní 600 mg dennej dávky po dobu 14 dní bola 2,25-násobkom strednej hodnoty Cmax pozorovanej u účastníkov s CYP2B6 \*1/\*1 genotypom. Bol pozorovaný pozitívny súvis medzi koncentráciou efavirenu a predĺžením QTc

intervalu. Na základe súvisu medzi koncentráciou a QTc intervalom stredná hodnota predĺženia QTc intervalu a jeho horný limit 90 % intervalu spoľahlivosti je 8,7 ms a 11,3 ms u účastníkov s CYP2B6\*6/\*6 genotypom po podávaní 600 mg dennej dávky po dobu 14 dní (pozri časť 4.5).

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Efavirenz preukázal antivírusovú aktivitu proti väčšine izolátov, ktoré nepatria do vetvy B (subtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J a N), ale mal zníženú antivírusovú aktivitu proti vírusom skupiny O. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu proti HIV-1 vetvám A, B, C, D, E, F a G. Tenofovir vykazoval antivírusovú aktivitu proti HIV-1 skupinám A, B, C, D, E, F, G a O. Emtricitabín aj tenofovir preukázali špecifickú kmeňovú aktivitu proti HIV-2 a antivírusovú aktivitu proti HBV.

V štúdiách kombinácií *in vitro* hodnotiacich antivírusovú aktivitu efavirenu v kombinácii s emtricitabínom, efavirenu v kombinácii s tenofovirom a emtricitabínu v kombinácii s tenofovirom boli pozorované aditívne až synergické antivírusové účinky.

#### Rezistencia

Rezistencia na efavirenz môže byť selektovaná *in vitro* a viedla k samostatným alebo mnohopočetným substitúciám aminokyselín v HIV-1 RT vrátane L100I, V108I, V179D a Y181C. K103N bola najčastejšie pozorovaná substitúcia v RT v izolátoch vírusu od pacientov, u ktorých došlo k opätovnému zvýšeniu vírusovej záťaže počas klinických štúdií s efavirenzom. Pozorovali sa aj substitúcie v RT v polohách 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 alebo 225, ale v nižšej frekvencii a často len v kombinácii s K103N. Profily skríženej rezistencie na efavirenz, nevirapín a delavirdín *in vitro* preukázali, že substitúcia K103N je zodpovedná za stratu citlivosti voči všetkým trom NNRTI.

Možnosť vzniku skríženej rezistencie medzi efavirenzom a NRTI je nízka, keďže ide o rozdielne cieľové väzobné miesta a rozdielny mechanizmus účinku. Možnosť vzniku skríženej rezistencie medzi efavirenzom a PI je malá, pretože ide o rozdielne cieľové enzýmy.

Rezistencia na emtricitabín alebo tenofovir sa pozorovala *in vitro* a u niektorých HIV-1 infikovaných pacientov v dôsledku vzniku M184V alebo M184I substitúcie v RT s emtricitabínom alebo K65R substitúcie v RT s tenofovirom. Vírusy rezistentné voči emtricitabínu s M184V/I mutáciou boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu. K65R mutácia sa môže tiež selektovať abakavirom alebo didanozínom a vedie k zníženej citlivosti voči týmto látkam a voči lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru. U pacientov s HIV-1 mutáciou K65R je potrebné vyhnúť sa užívaniu tenofovir dizoproxil. K65R mutácia aj M184V/I mutácia sú naďalej plne citlivé na efavirenz. Okrem toho K70E substitúcia v HIV-1 RT bola selektovaná tenofovirom a vedie k malému zníženiu citlivosti voči abakaviru, emtricitabínu, lamivudínu a tenofoviru.

Pacienti s HIV-1, u ktorých sa exprimovali tri alebo viac mutácií spojených s tymidínovými analógmi (thymidine analogue associated mutations, TAM), ktoré zahŕňali buď M41L, alebo L210W substitúciu v RT, vykazovali zníženú citlivosť na tenofovir dizoproxil.

#### *In vivo rezistencia (pacienti bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou)*

Určoval sa genotyp na plazmatických izolátoch HIV-1 od všetkých pacientov, ktorí mali v 144. týždni potvrdenú HIV RNA > 400 kópií/ml alebo ktorí predčasne ukončili liečbu študovaným liekom v 144-týždňovej otvorenej randomizovanej klinickej štúdií (GS-01-934), v ktorej sa používali efavirenz, emtricitabín a tenofovir dizoproxil ako samostatné liekové formy (alebo ako efavirenz a fixná dvojkombinácia emtricitabínu a tenofovir dizoproxil od 96. do 144. týždňa) u pacientov bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou (pozri časť Klinická skúsenosť). Od 144. týždňa:

- Mutácia M184V/I sa pozorovala v 2/19 (10,5 %) analyzovaných izolátoch pacientov zo skupiny s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom a v 10/29 (34,5 %) analyzovaných izolátoch pacientov zo skupiny, ktorá dostávala efavirenz + lamivudín/zidovudín (hodnota

$p < 0,05$ , Fisherov presný test porovnávajúci skupinu s emtricitabínom + tenofovir dizoproxilom so skupinou s lamivudínom/zidovudínom medzi všetkými pacientmi).

- Pri analýze sa nezistil žiaden vírus s mutáciou K65R alebo K70E.
- Genotypová rezistencia na efavirenz, prednostne mutácia K103N, sa vyvinula na víruse od 13/19 (68 %) pacientov skupiny s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom a na víruse od 21/29 (72 %) pacientov zo skupiny s efavirenzom + lamivudínom/zidovudínom. Tabuľka č. 3 zobrazuje prehľad vývoja mutácie rezistencie.

**Tabuľka č. 3: Vývoj rezistencie v štúdií GS-01-934 v priebehu 144. týždňa**

|                                       | efavirenz +<br>emtricitabín +<br>tenofovir dizoproxil<br>(N = 244) |          | efavirenz +<br>lamivudín/zidovudín<br>(N = 243) |          |
|---------------------------------------|--|----------|---|----------|
| Analýza rezistencie do 144. týždňa    | 19   |          | 31  |          |
| Genotypy pri liečbe                   | 19   | (100 %)  | 29  | (100 %)  |
| Rezistencia na efavirenz <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 %)    |

\* hodnota  $p < 0,05$ , Fisherov presný test porovnávajúci skupinu s efavirenzom + emtricitabínom + tenofovir dizoproxilom so skupinou s efavirenzom + lamivudínom/zidovudínom medzi všetkými pacientmi.

<sup>1</sup> Iné mutácie rezistencie na efavirenz zahŕňali A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) a M230L (n = 1).

<sup>2</sup> Mutácie spojené s tymidínovými analógmi zahŕňali D67N (n = 1) a K70R (n = 1).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie GS-01-934, v ktorej boli efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil podávané na prázdny žalúdok, sa vyskytli 3 ďalšie prípady rezistencie. Všetci traja pacienti dostávali kombináciu lamivudínu a zidovudínu a efavirenzu s pevnou dávkou po dobu 144 týždňov a potom prešli na efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil. U dvoch pacientov s potvrdenou virologickou recidívou sa vyvinuli náhrady efavirenzu súvisiace s rezistenciou voči NNRTI vrátane náhrad reverznej transkriptázy K103N, V106V/I/M a Y188Y/C v 240. týždni (po 96 týždňoch užívania efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil) a v 204. týždni (po 60 týždňoch užívania lieku efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil). U tretieho pacienta sa nachádzali už existujúce náhrady efavirenzu súvisiace s rezistenciou voči NNRTI a náhrada emtricitabínu súvisiaca s rezistenciou voči reverznej transkriptáze M184V, ktoré boli prítomné pri vstupe do predĺženej fázy štúdie liečiva efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil. Tento pacient zaznamenal neuspokojivú virologickú reakciu a v 180. týždni (po 36 týždňoch užívania efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil) sa uňho vyvinuli náhrady K65K/R, S68N a K70K/E súvisiace s rezistenciou voči NRTI.

Ďalšie informácie týkajúce sa rezistencie na jednotlivé liečivá *in vivo* pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku týchto zložiek.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V 144-týždňovej otvorenej randomizovanej klinickej štúdií (GS-01-934) dostávali pacienti infikovaní HIV-1 bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou buď režim s efavirenzom, emtricitabínom a tenofovir dizoproxilom jedenkrát denne alebo fixnú kombináciu lamivudínu a zidovudínu podávanú dvakrát denne a efavirenz jedenkrát denne (pozri súhrn charakteristických vlastností pre efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil). Pacientom, ktorí ukončili 144 týždňovú liečbu v niektorej zo skupín v štúdií GS-01-934, sa umožnilo pokračovať v otvorenej predĺženej fáze štúdie s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom podávaným na prázdny žalúdok. K dispozícii sú údaje pochádzajúce od 286 pacientov, ktorí prešli na efavirenz/emtricitabín/

tenofovir dizoproxil: 160 z nich predtým užívalo efavirenz, emtricitabín a tenofovir dizoproxil a 126 z nich predtým užívalo lamivudín/zidovudín a efavirenz. U oboch skupín úvodnej liečby, ktorým bol podávaný efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil v otvorenej predĺženej fáze štúdie, bola udržiavaná vysoká úroveň virologickej supresie. Po 96 týždňoch liečby sa pomocou efavirenz/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu u 82 % pacientov udržali plazmatické kópie HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a u 85 % pacientov < 400 kópií/ml (analýza úmyslu liečiť sa (intention to treat – ITT), chýbajúci = zlyhanie).

Štúdia AI266073 bola 48-týždňová otvorená randomizovaná klinická štúdia u pacientov infikovaných HIV porovnávajúca účinnosť efavirenz/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu s antiretrovírusovou liečbou pozostávajúcou najmenej z dvoch nukleozidových alebo nukleotidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI) s proteázovým inhibítorom alebo nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy, avšak bez režimu obsahujúceho zložky efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil). Efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa podával nalačno (pozri časť 4.2). U pacientov počas predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby nikdy nedošlo k virologickému zlyhaniu, nemali žiadne známe mutácie HIV-1, ktoré sú zodpovedné za rezistenciu na ktorúkoľvek z troch zložiek efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil a pri vstupe do štúdie boli virologicky suprimovaní počas minimálne troch mesiacov. Pacientom sa liečba buď nahradila efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom (N = 203) alebo pokračovali vo svojom pôvodnom antiretrovírusovom liečebnom režime (N = 97). Údaje zo štyridsať osem týždňov ukázali, že u pacientov, ktorí boli randomizovaní na zmenu liečby efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom, sa udržali vysoké úrovne virologickej supresie, porovnateľné s pôvodným liečebným režimom (pozri Tabuľku č. 4).

**Tabuľka č. 4: Údaje o 48-týždňovej účinnosti zo štúdie AI266073, v ktorej sa efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil podával pacientom virologicky suprimovaným počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby**

| Cieľový ukazovateľ                            | Liečebná skupina   |   | Rozdiel medzi efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxilom a pôvodným liečebným režimom (95% IS) |
|---|--|---|---|
|   | efavirenz/emtricitabín /tenofovir dizoproxil (N = 203) n/N (%) | pôvodný liečebný režim (N = 97) n/N (%) |   |
| <b>Pacienti s HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>  |  |   |   |
| PVR (KM)                                      | 94,5 %   | 85,5 %                                  | 8,9 % (-7,7 % až 25,6 %)  |
| M = vylúčeni                                  | 179/181 (98,9 %)   | 85/87 (97,7 %)                          | 1,2 % (-2,3 % až 6,7 %)   |
| M = zlyhanie                                  | 179/203 (88,2 %)   | 85/97 (87,6 %)                          | 0,5 % -7,0 % až 9,3 %)  |
| Modifikovaná LOCF                             | 190/203 (93,6 %)   | 94/97 (96,9 %)                          | -3,3 % (-8,3 % až 2,7 %)  |
| <b>Pacienti s HIV-1 RNA &lt; 200 kópií/ml</b> |  |   |   |
| PVR (KM)                                      | 98,4 %   | 98,9 %                                  | -0,5 % (-3,2 % až 2,2 %)  |
| M = vylúčeni                                  | 181/181 (100 %)  | 87/87 (100 %)                           | 0 % -2,4 % až 4,2 %)  |
| M = zlyhanie                                  | 181/203 (89,2 %)   | 87/97 (89,7 %)                          | -0,5 % (-7,6 % až 7,9 %)  |

PVR (KM): Čistá virologická odpoveď (pure virologic response) hodnotená Kaplan Meierovou (KM) metódou.

M: Chýbajúci.

Modifikovaná LOCF: Post-hoc analýza, v ktorej pacienti, ktorí virologicky zlyhali alebo ukončili liečbu kvôli nežiaducim účinkom boli liečení ako zlyhanie, ostatné vypadnutia (drop-outs), LOCF (posledné uskutočnené prevedené pozorovanie) metóda bola aplikovaná.

Ak sa analyzujú dve vetvy oddelene, hodnoty odpovede vo vetve s prednostnou PI liečbou boli numericky nižšie pre pacientov prevedených na efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil [92,4 % versus 94,0 % pre PVR (analýza senzitivity) pre pacientov užívajúcich efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil a SBR, rozdiel (95 % IS) z -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Vo vetve s prednostnou NNRTI liečbou boli hodnoty odpovede 98,9 % vs 97,4 % pre pacientov liečených efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom a SBR, rozdiel (95 % IS) z 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Podobná tendencia bola pozorovaná v analýze podskupiny pacientov so skúsenosťou s liečbou

s východiskovou hodnotou HIV-1 RNA < 75 kópií/ml z retrospektívnej kohortnej štúdie (údaje zozbierané za obdobie 20 mesiacov, pozri tabuľku č. 5).

**Tabuľka č. 5: Udržanie čistej virologickej odpovede (Kaplan Meierova metóda % (štandardná chyba) [95 % IS]) v 48. týždni u pacientov so skúsenosťou s liečbou s východiskovou hodnotou HIV-1 RNA < 75 kópií/ml, u ktorých nastala zmena liečby na užívanie efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxililu v závislosti od druhu antiretrovirového režimu v predchádzajúcom období (databáza pacientov spoločnosti Kaiser Permanente)**

| Zložky efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxililu v predchádzajúcom období (N = 299) | NNRTI režim v predchádzajúcom období (N = 104) | PI režim v predchádzajúcom období (N = 34) |
|--|--|--|
| 98,9 % (0,6 %)<br>[96,8 %, 99,7 %]   | 98,0 % (1,4 %)<br>[92,3 %, 99,5 %]             | 93,4 % (4,5 %)<br>[76,2 %, 98,3 %]         |

V súčasnosti nie sú dostupné údaje z klinických štúdií s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom u pacientov, ktorí doteraz nemali skúsenosť s liečbou alebo ktorí boli intenzívne predliečení. Nie je klinická skúsenosť s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom u pacientov, u ktorých dochádza k virologickému zlyhaniu počas antiretrovirového liečebného režimu prvej voľby alebo pri kombinácii s inými antiretrovirovými liečivami.

#### Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV a HBV

Obmedzené klinické skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV naznačujú, že liečba emtricitabínom alebo tenofovir dizoproxilom v kombinovanej antiretrovirovej terapii na kontrolu HIV infekcie vedie tiež k redukcii HBV DNA (redukcia 3 log<sub>10</sub>, resp. redukcia 4 až 5 log<sub>10</sub>) (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxililu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na stanovenie farmakokinetiky efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir dizoproxililu samostatne podaných pacientom infikovaným vírusom HIV boli použité samostatné liekové formy efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir dizoproxililu. Bioekvivalencia jednej filmom obalenej tablety efavirenzu/emtricitabínu/tenofoviru dizoproxil s jednou filmom obalenou tabletou efavirenzu 600 mg spolu s jednou tvrdou kapsulou emtricitabínu 200 mg a spolu s jednou filmom obalenou tabletou tenofovir dizoproxililu 245 mg podaných naraz sa stanovila po podaní jednej dávky nalačno zdravým jedincom v štúdií GS-US-177-0105 (pozri tabuľku č. 6).

**Tabuľka č. 6: Súhrn farmakokinetických údajov zo štúdie GS-US-177-0105**

| Parametre                             | efavirenz (n = 45) |                  |                       | emtricitabín (n = 45) |                 |                       | tenofovir dizoproxil (n = 45) |                |                       |
|---------------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|----------------|-----------------------|
|                                       | Test               | Referencia       | PGP (%) (90 % IS)     | Test                  | Referencia      | PGP (%) (90 % IS)     | Test                          | Referencia     | PGP (%) (90 % IS)     |
| <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></b><br><b>(ng·h/ml)</b> | 146 074,9<br>(33,1) | 155 518,6<br>(34,6) | 95,87<br>(89,63;<br>102,55) | 10 854,9<br>(17,9) | 11 0543<br>(14,9) | 97,96<br>(94,86;<br>101,16) | 2 314,0<br>(29,2) | 2 319,4<br>(30,3) | 100,45<br>(93,22;<br>108,23) |
| <b>T<sub>1/2</sub></b><br><b>(h)</b>         | 180,6<br>(45,3)     | 182,5<br>(38,3)     |                             | 14,5<br>(53,8)     | 14,6<br>(47,8)    |                             | 18,9<br>(20,8)    | 17,8<br>(22,6)    |                              |

Test: jedna kombinovaná tableta s fixnou dávkou užitá v stave nalačno.

Referencia: jednotlivé podanie tablety efavirenu 600 mg, kapsuly emtricitabínu 200 mg a tablety tenofovir dizoproxil 245 mg na lačno.

Hodnoty pre test a referenciu dávky sú priemerné hodnoty (% variačný koeficient).

PGP: pomer geometrických priemerov najmenších štvorcov, IS = interval spoľahlivosti.

### Absorpcia

U HIV infikovaných vírusom HIV sa maximálne plazmatické koncentrácie efavirenu dosiahli do 5 hodín a koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahli do 6 až 7 dní. U 35 pacientov užívajúcich efavirenz 600 mg jedenkrát denne bola maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) v rovnovážnom stave  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29 %) [priemer  $\pm$  štandardná odchýlka (SD) (variačný koeficient (% CV))],  $C_{min}$  v rovnovážnom stave bola  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57 %) a AUC bola  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40 %).

Emtricitabín sa rýchlo absorbuje a maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje za 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po viacnásobnom perorálnom podaní dávky emtricitabínu 20 HIV infikovaným vírusom HIV bola  $C_{max}$  v rovnovážnom stave  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (priemer  $\pm$  SD) (39 % CV),  $C_{min}$  v rovnovážnom stave  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80 %) a AUC  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31 %) počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu.

Po perorálnom podaní jednorazovej 245 mg dávky tenofovir dizoproxil HIV-1 infikovaným pacientom nalačno sa maximálne koncentrácie tenofoviru dosiahli v priebehu jednej hodiny a hodnota  $C_{max}$  bola  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30 %) (priemer  $\pm$  SD) (% CV) a hodnota AUC bola  $2 287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  (30 %). Perorálna biologická dostupnosť tenofoviru z tenofovir dizoproxil u pacientov, ktorí ho užívali nalačno, bola približne 25 %.

### Vplyv jedla

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa nehodnotil vo vzťahu k príjmu potravy.

Podanie kapsúl efavirenu s jedlom s vysokým obsahom tuku zvýšilo v porovnaní s podaním nalačno priemernú AUC efavirenu o 28 % a  $C_{max}$  o 79 %. V porovnaní s podaním nalačno, zvýšilo podanie tenofovir dizoproxil a emtricitabínu v kombinácii s jedlom s vysokým obsahom tuku alebo s ľahkým jedlom priemernú AUC tenofoviru o 43,6 % a 40,5 % a  $C_{max}$  o 16 % a 13,5 % bez ovplyvnenia expozícií emtricitabínu.

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa odporúča podávať na prázdny žalúdok, pretože jedlo môže zvýšiť expozíciu efavirenu a môže viesť k nárastu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). Po podaní efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxil na prázdny žalúdok sa predpokladá približne o 30 % nižšia expozícia (AUC) tenofoviru ako pri podaní jeho samostatnej zložky tenofovir dizoproxil spolu s jedlom (pozri časť 5.1).

### Distribúcia

Efavirenz sa silne viaže (> 99 %) na bielkoviny ľudskej plazmy, predovšetkým albumín.

Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 4 % a v rozmedzí 0,02 až 200  $\mu\text{g/ml}$  nezávisela od koncentrácie. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem emtricitabínu približne 1,4 l/kg. Po perorálnom podaní sa emtricitabín rozsiahle distribuuje do celého organizmu. Priemerný pomer koncentrácie v plazme v porovnaní s krvou bol približne 1,0 a priemerný pomer koncentrácie v semene oproti plazme bol približne 4,0.

Väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 0,7 % a na sérové proteíny *in vitro* je

7,2 % v rozmedzí koncentrácií tenofoviru 0,01 až 25 µg/ml. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem tenofoviru približne 800 ml/kg. Po perorálnom podaní sa tenofovir rozsiahle distribuuje do celého organizmu.

### Biotransformácia

Štúdie u ľudí a štúdie *in vitro* s mikrozómami ľudskej pečene preukázali, že sa efavirenz v prvom rade metabolizuje systémom CYP na hydroxylované metabolity s následnou glukuronidáciou týchto hydroxylovaných metabolitov. Tieto metabolity sú v podstate neúčinné proti HIV-1. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že CYP3A4 a CYP2B6 sú hlavné izozýmy zodpovedné za metabolizmus efavirenu a že efavirenz inhibuje izozýmy 2C9, 2C19 a 3A4 systému CYP. V *in vitro* štúdiách efavirenz neinhiboval CYP2E1 a CYP2D6 a CYP1A2 inhiboval výlučne v koncentráciách značne prevyšujúcich tie, ktoré sa dosiahli klinicky.

U pacientov s homozygotným genetickým variantom G516T izozýmu CYP2B6 môže byť plazmatická expozícia efavirenu zvýšená. Klinické dôsledky takejto súvislosti nie sú známe. Nedá sa však vylúčiť možnosť zvýšenej frekvencie a závažnosti nežiaducich účinkov súvisiacich s efavirenom.

Zistilo sa, že efavirenz indukuje enzýmy CYP3A4 a CYP2B6, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu, ktorý môže byť pre niektorých pacientov klinicky relevantný. U neinfikovaných dobrovoľníkov viedlo podávanie opakovaných dávok 200 až 400 mg denne počas 10 dní k nižšej miere kumulácie, než sa očakávalo (nižšia o 22 až 42 %) a ku kratšiemu terminálnemu polčasu 40 až 55 hodín (polčas po podaní jednorazovej dávky 52 až 76 hodín).

Zistilo sa tiež, že efavirenz indukuje enzým UGT1A1. Expozície raltegraviru (substrátu UGT1A1) sú v prítomnosti efavirenu znížené (pozri časť 4.5, tabuľka 1). I keď údaje *in vitro* naznačujú, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, vyskytli sa protikladné správy o zvýšení i znížení expozície substrátov týchto enzýmov pri súbežnom podávaní s efavirenom *in vivo*. Celkový efekt súbežného podávania nie je jasný.

Metabolizmus emtricitabínu je obmedzený. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu thiolovej časti s tvorbou 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou s tvorbou 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). *In vitro* štúdie preukázali, že ani tenofovir dizoproxil, ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP. Ani emtricitabín ani tenofovir neinhibovali *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských izoformiem CYP zúčastňujúcich sa na biotransformácii lieku. Emtricitabín neinhiboval ani uridín-5'-difosfoglukuronyltransferázu, enzým zodpovedný za glukuronidáciu.

### Eliminácia

Efavirenz má relatívne dlhý terminálny polčas, minimálne 52 hodín po jednorazových dávkach (pozri tiež údaje z vyššie opísanej štúdie bioekvivalencie) a 40 až 55 hodín po viacnásobných dávkach. Približne 14 až 34 % rádioaktívne značenej dávky efavirenu sa vylúčilo do moču a menej ako 1 % dávky sa vylúčilo do moču ako nezmenený efavirenz.

Eliminačný polčas emtricitabínu po perorálnom podaní je približne 10 hodín. Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným vylúčením dávky dosiahnutým v moči (približne 86 %) a v stolici (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa vylúčilo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu bol v priemere 307 ml/min.

Eliminačný polčas tenofoviru po perorálnom podaní je približne 12 až 18 hodín. Tenofovir sa primárne vylučuje obličkami prostredníctvom filtrácie ako aj aktívnym tubulárnym transportným systémom, pričom približne 70 až 80 % dávky sa po intravenóznom podaní vylúči nezmenených v moči. Zjavný klírens tenofoviru bol v priemere približne 307 ml/min. Renálny klírens sa odhadom stanovil na približne 210 ml/min, čo je nad mieru glomerulárnej filtrácie. To poukazuje na to, že aktívna tubulárna sekrécia je dôležitou súčasťou eliminácie tenofoviru.

### Farmakokinetika v špeciálnych populáciách



### *Vek*

Farmakokinetické štúdie s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovirom sa u starších pacientov (starších ako 65 rokov veku) nevykonali.

### *Pohlavie*

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofoviru je u ženských a mužských pacientov podobná. Obmedzené údaje naznačujú možnosť zvýšenej expozície efavirenu u žien, ale nezdá sa, že efavirenz znášajú horšie.

### *Etnická príslušnosť*

Obmedzené údaje naznačujú možnosť zvýšenej expozície efavirenu u pacientov z Ázie a Tichomoria, nezdá sa ale, že by efavirenz znášali horšie.

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické štúdie s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir dizoproxilom sa u dojčiat a detí vo veku do 18 rokov neuskutočnili (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika efavirenu, emtricitabínu a tenofovir dizoproxilu po súbežnom podaní jednotlivých liekových foriem alebo ako efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxilu sa u pacientov infikovaných vírusom HIV s poruchou funkcie obličiek neskúmala.

Farmakokinetické parametre sa stanovili po podaní jednorazových dávok jednotlivých prípravkov emtricitabínu 200 mg alebo tenofovir dizoproxilu 245 mg HIV neinfikovaným vírusom HIV s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek. Stupeň poruchy funkcie obličiek bol definovaný podľa východiskovej hodnoty klírensu kreatinínu (normálna funkcia obličiek pri klírense kreatinínu > 80 ml/min.; mierna porucha pri klírense kreatinínu = 50 až 79 ml/min.; stredne závažná porucha pri klírense kreatinínu = 30 až 49 ml/min. a závažná porucha pri klírense kreatinínu = 10 až 29 ml/min.).

Priemerná expozícia emtricitabínu (CV v %) sa zvýšila z 12  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (25 %) u osôb s normálnou renálnou funkciou na 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6 %) u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, na 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (23 %) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a na 34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6 %) u pacientov so závažnou renálnou poruchou.

Priemerná expozícia tenofoviru (CV v %) sa zvýšila z 2 185  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (12 %) u pacientov s normálnou renálnou funkciou na 3 064  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (30 %) u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, na 6 009  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (42 %) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a na 15 985  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (45 %) u pacientov so závažnou renálnou poruchou.

U pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia (end-stage renal disease, ESRD) vyžadujúcich hemodialýzu sa expozícia lieku medzi dialýzami výrazne zvýšila počas 72 hodín na 53  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (19 %) emtricitabínu a počas 48 hodín na 42 857  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (29 %) tenofoviru.

Farmakokinetika efavirenu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neskúmala. Do moču sa však vylučuje menej ako 1 % dávky efavirenu v nezmenenej podobe, takže dopad renálneho poškodenia na expozíciu efavirenu je pravdepodobne minimálny.

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa neodporúča pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.). Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou renálnou poruchou si vyžadujú úpravu dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir dizoproxilu, ktorú nie je možné uskutočniť s kombinovanou tabletou (pozri časti 4.2 a 4.4).

### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika efavirenu/emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu sa neskúmala u pacientov infikovaných vírusom HIV s poškodením funkcie pečene. Efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa má pacientom s miernou hepatálnou poruchou podávať s opatrnosťou (pozri časti 4.3 a 4.4).

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa nesmie používať u pacientov so závažnou hepatálnou poruchou (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. V štúdií s jednou dávkou efavirenu sa u jedného sledovaného pacienta so závažnou hepatálnou poruchou (Child-Pugh-Turcotte, trieda C) polčas efavirenu zdvojnásobil, čo poukazuje na možnosť podstatne vyššieho stupňa kumulácie. V štúdií s viacerými dávkami efavirenu sa u pacientov s miernou hepatálnou poruchou (Child-Pugh-Turcotte, trieda A) v porovnaní s kontrolnými hodnotami nepreukázal žiadny významný vplyv na farmakokinetiku efavirenu. Nebol dostatok údajov na určenie toho, či mierna alebo závažná hepatálna porucha (Child-Pugh-Turcotte, trieda B alebo C) vplyvajú na farmakokinetiku efavirenu.

U pacientov neinfikovaných HBV s rôznymi stupňami hepatálnej insuficiencie sa farmakokinetika emtricitabínu neštudovala. U HBV infikovaných pacientov bola farmakokinetika emtricitabínu vo všeobecnosti podobná farmakokinetike u zdravých jedincov a u pacientov infikovaných vírusom HIV.

Jednorazová 245 mg dávka tenofovir dizoproxil bola podaná HIV neinfikovaným vírusom HIV s rôznymi stupňami hepatálnej poruchy definovanej podľa CPT klasifikácie. U jedincov s hepatálnou poruchou sa farmakokinetika tenofoviru výrazne nezmenila, čo poukazuje na to, že u týchto pacientov sa úprava dávky tenofovir dizoproxil nevyžaduje.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Efavirenz

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti efavirenu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní bola u makakov, ktorí dostávali efavirenz počas  $\geq 1$  roka v dávke, ktorá viedla k priemerným hodnotám AUC približne 2-násobne vyšším ako u ľudí po odporúčanej dávke sa pozorovala biliárna hyperplázia. Po skončení podávania biliárna hyperplázia regredovala. U potkanov sa pozorovala biliárna fibróza. U niektorých opíc užívajúcich efavirenz  $\geq 1$  rok v dávkach dosahujúcich plazmatické hodnoty AUC 4- až 13-násobne vyššie ako u ľudí po odporúčanej dávke sa pozorovali prerušované krčovitité záchvaty.

Efavirenz nevykazoval v klasických testoch genotoxicity ani mutagénne ani klastogénne vlastnosti. Štúdie karcinogenity preukázali zvýšenie incidencie hepatálnych a pulmonálnych nádorov u samíc myší, ale nie u samcov. Mechanizmus tvorby nádorov a potenciálny význam pre ľudí nie je známy. Štúdie karcinogenity u samcov myší, u samcov a samíc potkanov boli negatívne.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali zvýšenie fetálnej resorpcie u potkanov. U plodov potkanov a králikov, ktorým sa podával efavirenz, sa nepozorovali žiadne malformácie. Napriek tomu, malformácie boli pozorované u 3 z 20 plodov/novorodených opíc druhu makak, ktorých rodičia dostávali efavirenz v dávkach, ktorými sa dosahovali koncentrácie efavirenu v plazme podobné koncentráciám dosahovaným u ľudí. U jedného plodu sa vyskytla anencefalia a jednostranná anoftalmia so sekundárnym zväčšením jazyka, u ďalšieho plodu sa pozorovala mikroftalmia a u tretieho rázštep podnebia.

#### Emtricitabín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### Tenofovir dizoproxil

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti tenofovir dizoproxil neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Zistenia v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch, psoch a opiciach pri vyšších alebo rovnakých úrovniach expozície ako pri klinických úrovniach expozície a s možnou

relevanciou pre klinické použitie zahŕňajú obličkové a kostné zmeny a zníženie koncentrácie fosfátov v sére. Toxický účinok na kosti sa diagnostikoval ako osteomalácia (opice) a znížená hustota minerálov v kostiach (potkany a psy). Toxický účinok na kosti u mladých a dospelých potkanov sa vyskytoval pri dávkach 5-násobne vyšších, ako sú dávky pre pediatrických, alebo dospelých pacientov, toxický účinok na kosti sa vyskytoval u mladých infikovaných opíc pri veľmi vysokých dávkach po subkutánnom dávkovaní ( $\geq 40$ -násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnou sekundárnou redukciou hustoty minerálov v kostiach súvisiaci s liečivom.

Štúdie genotoxicity odhalili pozitívne výsledky v *in vitro* vzorke myšieho lymfómu, jednoznačné výsledky v jednom z kmeňov, použitých v Amesovom teste a slabo pozitívne výsledky v USD teste na primárne hematocyty potkanov. Napriek tomu, boli negatívne v *in vivo* mikronukleárnom teste kostnej drene myší.

Štúdie perorálnej karcinogenity na potkanoch a myšiach odhalili nízku incidenciu duodenálnych tumorov u myší pri extrémne vysokých dávkach. Relevancia týchto výsledkov je pre ľudí nepravdepodobná.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne vplyvy na parametre párenia, fertility, gravidity alebo plodu. Napriek tomu tenofovir dizoproxil znižoval index viability a hmotnosť mláďat v peri-postnatálnych štúdiách toxicity pri dávkach, ktoré boli toxické pre matku.

#### Kombinácia emtricitabínu a tenofovir dizoproxil

Štúdie genotoxicity a štúdie toxicity po opakovanom podávaní týchto dvoch zložiek neodhalili žiadnu exacerbáciu toxikologických účinkov v porovnaní so štúdiami so samostatnými zložkami.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

Mikrokryštalická celulóza  
Hyprolóza  
Sodná soľ laurylsulfátu  
Červený oxid železitý (E172)  
Stearan horečnatý  
Stearyl fumarát sodný

*Filmový obal*

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastenec  
Červený oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Čas použiteľnosti je 2 mesiace po prvom otvorení, pri skladovaní v pôvodnom obale, pri teplote nižšej ako 25 °C.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neskladujte pri teplote vyššej ako 30 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Pre podmienky skladovania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 30 filmom obalených tabliet a silikagél ako vysúšadlo.

Veľkosti balenia: 30 filmom obalených tabliet (1 x 30) a 90 filmom obalených tabliet (3 x 30).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1263/001 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmom obalených tabliet

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. február 2018

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### - **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a v rámci všetkých ďalších aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

### - **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**OZNAČENIE ŠKATUĽKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir dizoproxililu (ako sukcinátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet  
90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Doba použiteľnosti je 2 mesiace po prvom otvorení, ak je teplota pri skladovaní nižšia ako 25 °C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote nižšej ako 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/17/1263/001 30 filmom obalených tabliet

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ETIKETA na fľaši**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir dizoproxililu (ako sukcinát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Doba použiteľnosti je 2 mesiace po prvom otvorení, ak je teplota pri skladovaní nižšia ako 25 °C.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote nižšej ako 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety**

efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil  
(efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako Vy.
- Ak sa u Vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Ako užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a na čo sa používa**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje tri liečivá,** ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV):

- Efavirenz je nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NNRTI).
- Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI).
- Tenofovir je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI).

Každé z týchto liečiv, známych tiež ako antiretrovirové liečivá, účinkuje na princípe narušenia enzýmu (reverznej transkriptázy), ktorý je rozhodujúci pre množenie vírusu.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je určený na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)** u dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí už boli liečení inými antiretrovirovými liekmi a ich infekcia HIV-1 je minimálne tri mesiace pod kontrolou. U pacientov nesmelo dôjsť k zlyhaniu predchádzajúcej liečby HIV.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

**Neužívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

- **ak ste alergický** na efavirenz, emtricitabín, tenofovir dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak máte ťažké ochorenie pečene.**
- **ak máte ochorenie srdca, ako je abnormálny elektrický signál nazývaný predĺženie intervalu QT, pre ktoré vám hrozí vysoké riziko vzniku ťažkostí so srdcovým rytmom (Torsade de Pointes).**

- ak ktorýkoľvek člen vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, súrodenci) náhle zomreli v dôsledku ťažkosti so srdcom alebo sa narodili so srdcovými ťažkosťami.
  - ak vám lekár povedal, že máte vysokú alebo nízku hladinu elektrolytov v krvi, ako je draslík a horčík.
  - **ak v súčasnosti užívate** niektoré z nasledujúcich liečiv (pozri tiež časť „Iné lieky a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka):
    - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu sennej nádchy alebo iných alergií)
    - **bepriidil** (používaný na liečbu srdcových ochorení)
    - **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy)
    - **elbasvir/grazoprevir** (používané na liečbu hepatitídy C)
    - **námel'ové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergometrín) (používané na liečbu migrény a klastrovej bolesti hlavy)
    - **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní)
    - **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používané na liečbu niektorých duševných stavov)
    - **Lubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný pri depresii a úzkosti)
    - **vorikonazol** (používaný na liečbu plesňových infekcií).
    - **flekainid, metoprolol** (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu),
    - **niektoré antibiotiká** (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),
    - **triazolové antimykotiká,**
    - **niektoré antimalariká,**
    - **metadón** (používaný na liečbu závislosti na opiátoch).
- **Ak užívate niektoré z týchto liečiv, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.** Užívanie týchto liečiv s Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka môže viesť k závažným alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom alebo môže brániť náležitému účinkovaniu týchto liečiv.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- **Infekciu HIV môžete preniesť** napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie prenosu infekcie na iných ľuďoch. Tento liek nevylieči infekciu HIV. Počas užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže aj naďalej u vás dôjsť k vzniku infekcií alebo iných ochorení spojených s HIV infekciou.
- Počas užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka musíte aj naďalej zostať v starostlivosti svojho lekára.
- **Informujte svojho lekára:**
  - **ak užívate iné lieky**, ktoré obsahujú efavirenz, emtricitabín, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudín alebo adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nemá užívať so žiadnym z týchto liekov.
  - **ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie obličiek** alebo ak testy odhalili problémy s obličkami. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa neodporúča, ak máte stredne závažné až závažné ochorenie obličiek.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže poškodiť vaše obličky. Skôr ako

začnete liečbu, vám lekár môže nariadiť krvné testy, aby mohol posúdiť funkciu obličiek. Váš lekár si môže vyžiadať krvné testy aj počas liečby, aby mohol sledovať funkciu obličiek.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa zvyčajne nepodáva s inými liekmi, ktoré môžu poškodiť vaše obličky (pozri *Iné lieky a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). Ak sa tomu nedá vyhnúť, bude váš lekár jedenkrát týždenne sledovať funkciu vašich obličiek.

- **ak máte ochorenie srdca, ako je abnormálny elektrický signál nazývaný predĺženie intervalu QT.**
- **ak máte v anamnéze duševnú chorobu** vrátane depresie alebo závislosti na návykových látkach alebo alkohole. Ak máte depresiu, samovražedné úmysly alebo nezvyčajné myšlienky, okamžite o tom informujte svojho lekára (pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky*).
- **ak máte v anamnéze konvulzie (kŕče alebo záchvaty)** alebo ak ste liečený antikonzulzívnou liečbou, ako napr. karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom. Ak užívate niektoré z týchto liečiv, váš lekár bude možno potrebovať skontrolovať hladinu antikonzulzívného lieku vo vašej krvi, aby sa uistil, že počas užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie je ovplyvnená. Lekár vám možno nasadí iné antikonzulzívm.
- **ak máte v anamnéze ochorenie pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, je väčšie riziko vzniku ťažkých a potenciálne život ohrozujúcich problémov s pečeňou. Lekár vám môže urobiť krvné testy, aby preveril, či vám správne funguje pečeň alebo vám môže zmeniť liek. **ak máte závažné ochorenie pečene, neužívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (pozri vyššie v časti 2. *Neužívajte liek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

ak máte infekciu hepatitídy B, lekár dôkladne zväži pre vás najlepšiu režim liečby. Tenofovir dizoproxil a emtricitabín, dve z liečiv obsiahnutých v Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxile Krka, vykazujú určitú aktivitu proti vírusu hepatitídy B, hoci emtricitabín nie je schválený na liečbu infekcie hepatitídy B. Po vysadení Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa príznaky hepatitídy môžu zhoršiť. V takom prípade vám môže lekár v pravidelných intervaloch urobiť krvné testy, aby preveril správnu funkciu vašej pečene (pozri časť 3. *ak prestanete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

- Nezávisle od vášho ochorenia pečene v anamnéze lekár u vás môže zväziť pravidelné krvné testy, aby zistil, ako vám funguje pečeň.
- **ak ste starší ako 65 rokov.** Nebolo skúmané dostatočné množstvo pacientov starších ako 65 rokov. Ak máte viac ako 65 rokov a lekár vám predpísal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, bude vás starostlivo sledovať.
- **Ked' začnete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, dávajte si pozor na:**
  - **príznaky závratu, ťažkosti so spánkom, ospalosť, ťažkosti s koncentráciou alebo nezvyčajné sny.** Tieto vedľajšie účinky môžu začať v prvom alebo prvých dvoch dňoch liečby a zvyčajne ustúpia po prvých 2 až 4 týždňoch.
  - **akékoľvek príznaky kožnej vyrážky.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil



Krka môže spôsobiť vyrážky. Ak spozorujete akékoľvek známky závažnej vyrážky s pľuzgiermi alebo horúčkou, prestaňte užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a povedzte to okamžite svojmu lekárovi. Ak ste mali pri užívaní iného NNRTI vyrážku, môže byť u vás vyššie riziko vzniku vyrážky pri užívaní Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka.

- **akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze môže čoskoro po začiatku liečby proti HIV dôjsť ku vzniku príznakov a prejavov zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že k týmto prejavom dochádza v dôsledku zlepšenia imunitnej reakcie organizmu umožňujúcej organizmu bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť prítomné bez zjavných prejavov. Ak spozorujete akékoľvek prejavy infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek prejavy infekcie alebo nejaké ďalšie prejavy ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

- **problémy s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, môže dôjsť k vzniku ochorenia kostí nazývaného osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre vznik tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunopresia, vyšší index telesnej hmotnosti. Príznaky osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť (obzvlášť v bedre, kolene a ramene) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov, informujte o tom svojho lekára. Problémy s kosťami (niekedy vedúce k zlomeninám) sa môžu vyskytnúť aj kvôli poškodeniu kanálikových obličkových buniek (pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky*).

## Deti a dospelávajúci

**Nepodávajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.** Použitie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka u detí a dospelávajúcich sa neskúmalo.

## Iné lieky a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nesmiete užívať s niektorými liekmi.** Tieto lieky sú uvedené v časti *Neužívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*, na začiatku časti 2. Patria medzi ne niektoré bežné lieky a niektoré rastlinné prípravky (vrátane Ľubovníka bodkovaného), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak užívate, v poslednom čase ste užívali alebo možno užijete ešte iné lieky, **oznámte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa tiež nesmie užívať s akýmkoľvek inými liekmi, ktoré obsahujú efavirenz (s výnimkou prípadov, v ktorých to odporučí lekár), emtricitabín, tenofovir dizoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudín alebo adefovir dipivoxil.

**Informujte svojho lekára**, ak užívate ďalšie lieky, ktoré môžu poškodiť vaše obličky. Patria medzi ne napríklad:

- aminoglykozidy, vankomycín (lieky proti bakteriálnym infekciám)

- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (lieky proti vírusovým infekciám)
- amfotericín B, pentamidín (lieky proti hubovým infekciám)
- interleukín-2 (na liečbu rakoviny)
- nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, na úľavu od bolesti kostí alebo svalov).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa môže vzájomne ovplyvňovať s inými liekmi vrátane rastlinných prípravkov, ako sú výťažky z *Ginkgo biloba*. Výsledkom je možné ovplyvnenie hladín Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zabrániť správne účinkovaniu vašich liekov alebo to môže zhoršiť akékoľvek vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch bude váš lekár potrebovať upraviť vašu dávku alebo skontrolovať hladiny v krvi. **Ak užívate niektorý z nasledovných liekov, je dôležité, aby ste o tom informovali svojho lekára alebo lekárnika:**

- **lieky obsahujúce didanozín (proti infekcii HIV):** užívanie Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s inými antivírusovými liekmi, ktoré obsahujú didanozín, môže zvýšiť hladiny didanozínu v krvi a môže znížiť počet CD4 buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir disoproxil a didanozín bol zriedkavo hlásený zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktorá mala niekedy smrteľné následky. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť liekmi obsahujúcimi tenofovir a didanozín.
- **iné lieky určené na liečbu HIV infekcie:** nasledujúce inhibítory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir alebo ritonavikom posilnený atazanavir alebo sakvinavir. Váš lekár možno zváži podávanie alternatívneho lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteázy. Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak užívate maraviroc.
- **lieky určené na liečbu infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy typu C:** boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **lieky určené na zníženie množstva tuku v krvi (nazývané tiež statíny):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže znížiť hladinu statínov vo vašej krvi. Váš lekár skontroluje hladiny vášho cholesterolu a podľa potreby zváži zmenu vašej dávky statínu.
- **lieky používané na liečbu konvulzií/záchvatov (antikonzulzíva):** karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže znížiť hladinu antikonzulzív vo vašej krvi. Karbamazepín môže znížiť hladinu efavirenz, jednej zo zložiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, vo vašej krvi. Lekár bude možno potrebovať zvážiť, či vám nenasadí iné antikonzulzíva.
- **lieky na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy a infekcie komplexom mycobacterium avium spojenej s AIDS:** klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár bude možno potrebovať zvážiť zmenu vašej dávky alebo nasadenie alternatívneho antibiotika. Okrem toho môže váš lekár zvážiť aj podávanie ďalšej dávky efavirenz na liečbu vašej HIV infekcie.
- **lieky používané na liečbu hubových infekcií (antimykotiká):** itrakonazol alebo posakonazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže znížiť hladinu itrakonazolu alebo posakonazolu vo vašej krvi. Váš lekár možno zváži podávanie iného antimykotika.
- **lieky používané na liečbu malárie:** atovakvon/progvánil alebo artemeter/lumefantrín. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže znížiť množstvo atovakvonu alebo progvanilu alebo artemeteru/lumefantrínu v krvi.
- **hormonálnu antikoncepciu, ako pilulky na kontrolu počatia, injekčne podávanú antikoncepciu (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** Musíte používať aj spoľahlivú metódu bariérovej antikoncepcie (pozri časť *Tehotenstvo a dojčenie*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná. K otehotneniu došlo u žien užívajúcich efavirenz, zložky Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, počas užívania antikoncepčného implantátu, aj keď nebolo stanovené, že zlyhanie antikoncepcie nastalo v dôsledku liečby efavirenzom.
- **sertralín,** liek používaný na liečbu depresie, pretože váš lekár bude možno potrebovať zmeniť vašu dávku sertralínu.
- **bupropion,** liek používaný na liečbu depresie alebo na odvykanie od fajčenia, pretože váš lekár bude možno potrebovať zmeniť vašu dávku bupropionu.
- **diltiazem alebo podobné lieky (nazývané blokátory kalciového kanála):** keď začínate užívať

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku blokátora kalciového kanála.

- **lieky užívané na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii (nazývané aj imunosupresíva)**, ako je cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus. Na začiatku alebo na konci užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vám lekár bude podrobne monitorovať množstvo imunosupresíva v plazme a je možné, že vám upraví jeho dávkovanie.
- **warfarín alebo acenokumarol** (liek na zníženie zrážanlivosti krvi): Váš lekár možno upraví dávku warfarínu alebo acenokumarolu.
- **výťažky z *Ginkgo biloba*** (rastlinný prípravok).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná, alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

**Počas liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka a 12 týždňov po nej ženy nesmú otehotnieť.** Pred začiatkom liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka vám lekár môže nariadiť vykonanie tehotenského testu, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

**Ak by ste mohli počas užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka otehotnieť,** je potrebné, aby ste používali spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s ďalšími metódami antikoncepcie vrátane perorálnej (tablety) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcie). Efavirenz, jedno z liečiv Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, môže po určitý čas po ukončení liečby zostať vo vašej krvi. Preto je potrebné, aby ste dodržiavali antikoncepčné opatrenia, ako je uvedené vyššie, počas 12 týždňov po ukončení užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

**Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, okamžite o tom informujte svojho lekára.** Ak ste tehotná, užívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka len vtedy, ak vy a váš lekár usúdite, že je to evidentne nevyhnutné.

U nenarodených plodov zvierat a novorodencov žien liečených efavirenzom počas tehotenstva sa vyskytli závažné vrodené chyby.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak ste Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

**Počas liečby Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka nedojčíte.** HIV aj zložky Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môžu prechádzať do materského mlieka a spôsobiť vášmu dieťaťu závažné poškodenie.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a ospalosť.** Ak sa tieto príznaky u vás vyskytnú, nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 1 mmol (23 mg) sodíka v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka..

## **3. Ako užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Odporúčaná dávka je:**

Jedna tableta denne užívaná ústami. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má užívať nalačno (všeobecne definované ako 1 hodina pred alebo 2 hodiny po jedle) najlepšie večer pred spaním. To môže zmierniť priebeh niektorých vedľajších účinkov (ako napríklad závraty, ospalosť). Prehltnite celú tabletu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka a zapite ju vodou.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa musí užívať každý deň.

Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť podávanie jednej zo zložiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka, môžete dostať efavirenz, emtricitabín a/alebo tenofovir dizoproxil vo forme samostatných prípravkov alebo s inými liekmi na liečbu HIV infekcie.

### **Ak užijete viac lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka ako máte**

Ak náhodne užijete priveľa tabliet lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka, riziko výskytu možných vedľajších účinkov súvisiacich s týmto liekom sa môže zvýšiť (pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky*). Kontaktujte svojho lekára alebo najbližšie oddelenie pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu od tabliet so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Je dôležité nevynechať dávku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka.

**Ak vynecháte dávku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka v rámci 12 hodín od bežného užívania**, užite ju čo najskôr a následne užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.

**Ak je už takmer čas na vašu nasledujúcu dávku (menej ako 12 hodín)**, neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

**Ak ste vydávali tabletu (do 1 hodiny po užití Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka)**, mali by ste užiť ďalšiu tabletu. Nečakajte až do času pre vašu nasledujúcu dávku. Nemusíte si vziať ďalšiu tabletku, ak sa cítite zle viac ako 1 hodinu po užití Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka.

### **Ak prestanete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

**Neprestaňte užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bez toho, aby ste o tom informovali svojho lekára.** Ukončenie užívania Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka môže závažne ovplyvniť vašu reakciu na budúcu liečbu. Ak ste prestali užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, poraďte sa so svojím lekárom skôr, než začnete znovu užívať tablety Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka. Váš lekár môže zvážiť podávanie jednotlivých zložiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka samostatne v prípade, že máte problémy alebo potrebujete úpravu dávky.

**Keď sa vám začne miňať zásoba Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka**, obstarajte si ďalšiu od svojho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Potom sa môže stať, že sa infekcia bude ťažšie liečiť.

**Ak máte súbežne HIV infekciu aj hepatitídu B**, je obzvlášť dôležité, aby ste neukončili liečbu liekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Niektorí pacienti mali krvné testy alebo príznaky naznačujúce, že sa ich hepatitída

zhoršila po ukončení liečby emtricitabínom alebo tenofovir dizoproxilom (dve z troch zložiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Ak prestanete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, lekár vám môže odporučiť obnovenie liečby hepatitídy typu B. Počas 4 mesiacov po ukončení liečby sa môžu vyžadovať krvné testy na kontrolu funkcie vašej pečene. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou sa ukončenie liečby neodporúča, pretože to môže viesť k zhoršeniu priebehu hepatitídy a k ohrozeniu života.

→ Okamžite informujte svojho lekára o nových alebo nezvyčajných príznakoch po ukončení liečby, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné nežiaduce účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

#### Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite informujte Vášho lekára

- **laktátová acidóza** (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok (môže postihnúť až do 1 z 1 000 ľudí), ktorý môže byť fatálny. Nasledovné vedľajšie účinky môžu byť príznakmi laktátovej acidózy:
  - hlboké rýchle dýchanie
  - únava
  - žalúdočná nevoľnosť (nauzea), nevoľnosť (vracanie) a bolesť žalúdka.

→ Ak sa domnievate, že máte laktátovú acidózu, ihneď kontaktujte svojho lekára.

#### Iné možné závažné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (tieto môžu postihnúť až do 1 zo 100 pacientov):

- alergická reakcia (precitlivenosť), ktorá môže spôsobiť závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pozri časť 2)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- zlostiné správanie, samovražedné úmysly, nezvyčajné myšlienky, paranoja, neschopnosť jasne myslieť, náladovosť, zrakové a sluchové vnemy, ktoré v skutočnosti neexistujú (halucinácie), pokus o samovraždu, zmeny osobnosti (psychóza), katatónia (ochorenie, pri ktorom sa pacient na určitú dobu prestane hýbať a rozprávať)
- bolesť brucha (žalúdka), spôsobená zápalom pankreasu
- zábudlivosť, zmätenosť, záchvaty, nesúvislý rečový prejav, tremor (triaska)
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha (žalúdka) spôsobené zápalom pečene
- poškodenie obličkových kanálikov.

Psychiatrické vedľajšie účinky popri uvedených zahŕňajú aj bludy (falošné predstavy), neurózu. Niektorí pacienti spáchali samovraždu. Tieto problémy sa zvyčajne vyskytujú častejšie u pacientov s duševným ochorením v anamnéze. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, ihneď upovedomte lekára.

Vedľajšie účinky postihujúce pečeň: Ak ste tiež infikovaný vírusom hepatitídy B, môže sa u vás po prerušení liečby vyskytnúť zhoršenie hepatitídy (pozri časť 3).

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (tieto môžu postihnúť až do 1 z 1 000 pacientov):

- zlyhanie pečene, ktoré vedie v niektorých prípadoch až k úmrtiu alebo transplantácii pečene, väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali predtým ochorenie pečene, ale je pár prípadov u pacientov bez súčasného ochorenia pečene
- zápal obličiek, zvýšené močenie a pocit smädu
- bolesti chrbta spôsobené ťažkosťami s obličkami, vrátane zlyhania obličiek, lekár môže u vás vykonať vyšetrenia krvi, aby zistil, či vám obličky fungujú správne.
- mäknutie kostí (s bolesťami v kostiach a niekedy až so zlomeninami), ktoré môže vzniknúť v dôsledku poškodenia buniek obličkových kanálikov
- stukovatenie pečene.

→ **Ak sa domnievate, že máte niektorý zo závažných vedľajších účinkov, poraďte sa so svojim lekárom.**

### **Najčastejšie vedľajšie účinky**

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **veľmi časté** (tieto môžu postihovať viac ako 1 z 10 pacientov):

- závrat, bolesť hlavy, hnačka, pocit na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie)
- vyrážky (vrátane červených flakov alebo škvŕn niekedy s pľuzgiermi a opuchom kože), ktoré môžu byť alergickými reakciami
- pocit slabosti.

*Testy môžu preukázať tiež:*

- pokles hladín fosfátu v krvi
- zvýšenie hladín kreatínkinázy v krvi, ktoré môže viesť k bolesti svalov a slabosti.

### **Iné možné vedľajšie účinky**

Nasledujúce vedľajšie účinky sú časté (tieto môžu postihovať až do 1 z 10 pacientov):

- alergické reakcie
- poruchy koordinácie a rovnováhy
- pocit strachu alebo depresie
- ťažkosti so spánkom, abnormálne sny, ťažkosti pri sústredení, ospalivosť
- bolesť, bolesť žalúdka
- problémy s trávením vyúsťujúce do ťažkostí po jedle, pocity nadúvania, vetry (plynatosť)
- nechutenstvo
- únava
- svrbenie
- zmeny sfarbenia kože vrátane škvŕnitého stmavnutia kože, ktoré často začínajú na rukách a na spodnej časti chodidiel.

*Testy môžu preukázať tiež:*

- nízky počet bielych krviniek (zníženie počtu bielych krviniek môže viesť ku zvýšenej náchylnosti na infekciu)
- problémy s pečeňou alebo pankreasom
- zvýšenie hladín mastných kyselín (triglyceridov), bilirubínu alebo cukru v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú menej časté (tieto môžu postihovať až do 1 zo 100 pacientov):

- svalový kolaps, bolesť svalov alebo svalová slabosť
- anémia (nízky počet červených krviniek)
- pocit závratu alebo točenia sa (vertigo), pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach
- nejasné videnie

- zimnica
- zväčšenie prsníkov u mužov
- znížená sexuálna žiadostivosť
- sčervenanie
- sucho v ústach
- zvýšená chuť na jedlo.

*Testy tiež môžu ukázať:*

- zníženie hladiny draslíka v krvi
- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi
- bielkoviny v moči
- zvýšenie cholesterolu v krvi.

Svalový kolaps, mäknutie kostí (s bolesťami v kostiach a niekedy až so zlomeninami), svalová bolesť, svalová slabosť a zníženie draslíka alebo fosforečnanu v krvi môžu vzniknúť v dôsledku poškodenia tubulových buniek obličiek.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú zriedkavé (tieto môžu postihovať až do 1 z 1 000 pacientov):

- svrbiaca vyrážka na pokožke spôsobená reakciou na slnečné svetlo.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajú pri teplote nižšej ako 30 °C.

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Doba použiteľnosti je 2 mesiace po prvom otvorení, ak je teplota pri skladovaní nižšia ako 25 °C.

Nelikvidujte odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a iné informácie**

#### **Čo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje**

- Liečivá sú efavirenz, emtricitabín a tenofovir dizoproxil. Každá filmom obalená tableta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje 600 mg efavirenu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir dizoproxil (ako sukcinát).
- Ďalšie zložky v tablete sú:  
*jadro tablety:* mikrokryštalická celulóza, hyprolóza, sodná soľ laurylsulfátu, sodná soľ kroskarmelózy, červený oxid železitý (E172), stearan horečnatý, stearylfumarát sodný.  
*filmový obal:* polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172). Pozri časť 2 „Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir“

disoproxil Krka obsahuje sodík“.

### **Ako Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vyzerá a obsah balenia**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmom obalené tablety sú svetlooranžovo-ružové oválne, dvojvypuklé tablety so skosenými hranami. Rozmer tablety: 20 x 11 mm.

Liek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa dodáva vo fľašiach po 30 tabliet, s detským bezpečnostným uzáverom, spolu s vysušovadlom, ktoré musí zostať vo fľaši, aby pomáhalo chrániť vaše tablety pred vlhkosťou.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: balenie s 1 fľašou s 30 filmom obalenými tabletami alebo 90 filmom obalenými tabletami (3 fľaše po 30).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

### **Výrobcovia:**

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttill 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

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500



**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:  
<http://www.ema.europa.eu>.