PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku maleata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadržava 7,5 mg natrijeva metabisulfita i 105,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ružičasta bikonveksna, filmom obložena tableta u obliku kapsule s ukošenim rubom približne veličine 21 mm × 11 mm s utisnutom oznakom „M" na jednoj strani i „TME" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan kombinacija je efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila u fiksnim dozama. Indicirana je za liječenje odraslih osoba u dobi od 18 godina i više koje su inficirane humanim virusom imunodeficijencije-1 (HIV-1), s virološkom supresijom razina HIV-1 RNA na < 50 kopija/ml na trenutnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji tijekom više od tri mjeseca. Prije započinjanja prvog režima antiretrovirusnog liječenja bolesnici nisu smjeli doživjeti virološki neuspjeh na bilo koju raniju antiretrovirusnu terapiju i mora biti ustanovljeno da nisu nosili sojeve virusa s mutacijama koje pokazuju značajnu rezistenciju na bilo koju od tri komponente koje sadržava Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Dokaz koristi efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila prvenstveno se temelji na podacima 48-tjednog kliničkog ispitivanja u kojem su bolesnici sa stabilnom virološkom supresijom na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji prešli na uzimanje efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 5.1). Trenutačno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao ni na onima sa značajnim prethodnim liječenjima.

Nema dostupnih podataka koji bi poduprli primjenu kombinacije efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i drugih antiretrovirusnih tvari.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli
Preporučena doza lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan jedna je tableta dnevno primijenjena peroralno.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnik treba što prije uzeti lijek Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, a prošlo je više od 12 sati i uskoro je vrijeme za uzimanje sljedeće doze, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povraća unutar 1 sata od uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, treba uzeti još jednu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenzu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Kako bi se povećala tolerancija na efavirenz s obzirom na nuspojave na živčanom sustavu, preporučuje se uzimanje prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Predviđa se izloženost tenofoviru (AUC) približno 30 % manja nakon uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.2). Podaci o kliničkim učincima smanjenja farmakokinetičke izloženosti nisu dostupni. U bolesnika s virološkom supresijom može se očekivati ograničen klinički značaj ovog smanjenja (vidjeti dio 5.1).

Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje odvojeni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila. Pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

U slučaju prekida terapije lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, nužno je uzeti u obzir dugo poluvrijeme efavirenza (vidjeti dio 5.2) te duga unutarstanična poluvremena emtricitabina i tenofovira. Zbog varijabilnosti ovih parametara među bolesnicima i mogućnosti razvoja rezistencije moraju se konzultirati smjernice za liječenje inficiranih HIV-om, a treba uzeti u obzir i razlog prekida terapije.

Prilagođavanje doze
Ako se Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan primjenjuje istovremeno s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, može se uzeti u obzir davanje dodatnih 200 mg efavirenza dnevno (ukupno 800 mg) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan starijim se osobama treba davati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ne preporučuje se za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte (CPT), stadij A) mogu se liječiti uobičajenom preporučenom dozom lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Nužno je pomno pratiti dolazi li u bolesnika do razvoja nuspojava, naročito do simptoma na živčanom sustavu povezanih s efavirenzom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ako se prekine liječenje lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan u bolesnika koji su istovremeno inficirani virusima HIV-a i HBV-a, te bolesnike treba pomno nadzirati zbog pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tablete lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan treba cijele progutati s vodom jednom dnevno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin). Kompeticija efavirenza za citokrom P450 (CYP) 3A4 može dovesti do inhibicije metabolizma i stvoriti mogućnost ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (na primjer, srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanih značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi. Do ovog učinka dolazi zbog indukcije CYP3A4 ili P-glikoproteina (P-gp) efavirenzom i može dovesti do gubitka terapijskog učinka elbasvira/grazoprevira (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s vorikonazolom. Efavirenz značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi, dok vorikonazol značajno povećava koncentraciju efavirenza u plazmi. Budući da je Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan kombinirani lijek s fiksnim dozama, doza efavirenza ne može se mijenjati (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s biljnim preparatima koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika smanjenih koncentracija plazme i smanjenih kliničkih učinaka efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika koji imaju:
- u obiteljskoj anamnezi iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu ili neko drugo kliničko stanje za koje je poznato da produljuje QTc interval
- anamnezu simptomatskih srčanih aritmija ili klinički značajne bradikardije ili kongestivnog srčanog zatajenja popraćenog smanjenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju.

Istodobna primjena s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval (proaritmici).
Ti lijekovi uključuju:
- antiaritmike skupina IA i III
- neuroleptike, antidepresive

- određene antibiotike uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola
- određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- određeni antimalarici
- metadon (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil se, kao fiksna kombinacija, ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadržavaju iste aktivne sastojke, emtricitabin ili tenofovirdizoproksil. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adevofirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofoviralafenamid.

Ne preporučuje se istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira jer se očekuje da će se koncentracija velpatasvira i voksilaprevira u plazmi smanjiti nakon istodobne primjene s efavirenzom što će dovesti do smanjenog terapijskog djelovanja sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5).

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim tvarima.

Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta Ginkgo biloba (vidjeti dio 4.5).

Prelazak s režima antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze (IP)

Trenutno raspoloživi podaci ukazuju na sljedeći trend: u bolesnika koji se liječe režimom antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze prelazak na efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil može dovesti do smanjenog odgovora na terapiju (vidjeti dio 5.1). Te bolesnike nužno je pomno pratiti radi mogućnosti povećanja virusnog opterećenja te, budući da se sigurnosni profil efavirenza razlikuje od profila inhibitora proteaze, nuspojava.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi zbog toga trebali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Učinak hrane

Uzimanje efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila s hranom može povećati izloženost efavirenzu (vidjeti dio 5.2) te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimanje efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

Bolest jetre

Nisu ustanovljene farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u bolesnika sa značajnim postojećim oštećenjima funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da se efavirenz primarno metabolizira u sustavu CYP, nužna je pažnja pri davanju efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila bolesnicima s blagim oštećenjem jetre. Te bolesnike nužno je pomno pratiti radi pojave nuspojava efavirenza, naročito simptoma na živčanom sustavu. Nužno je periodički vršiti laboratorijske testove kako bi se procijenila njihova bolest jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Postoje li dokazi o pogoršanju bolesti jetre ili stalno povišenje serumskih transaminaza za više od 5 puta iznad gornje granice normalnog raspona, nužno je odmjeriti koristi nastavka terapije efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom naprema mogućim rizicima značajne toksičnosti za jetru. U tih bolesnika mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije (vidjeti dio 4.8).

Nadzor jetrenih enzima preporučuje se i u bolesnika koji primaju druge lijekove uz koje je vezana toksičnost za jetru.

Promjene u funkciji jetre
Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o zatajenju jetre i u bolesnika bez prethodno postojećih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika (vidjeti dio 4.8). Nužno je uzeti u obzir nadzor jetrenih enzima kod svih bolesnika, bez obzira na prethodna postojeća oštećenja funkcije jetre ili druge faktore rizika.

Bolesnici s istovremenom infekcijom virusom HIV-a i virusom hepatitisa B (HBV) ili C (HCV)
Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni CART-om izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava.

U cilju optimalnog liječenja infekcije HIV-om u bolesnika koji su istovremeno zaraženi virusom HBV-a, liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje HIV-a.

U slučaju istovremene antivirusne terapije hepatitisa B ili C, također pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Sigurnost i djelotvornost efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u liječenju kronične infekcije virusom HBV-a nisu ispitane. Emtricitabin i tenofovir u farmakodinamičkim su ispitivanjima pojedinačno i u kombinaciji pokazali djelovanje protiv virusa HBV-a (vidjeti dio 5.1). Ograničeno kliničko iskustvo navodi na zaključak da emtricitabin i tenofovirdizoproksil pokazuju djelovanje protiv virusa HBV-a kada se upotrebljavaju u antiretrovirusnoj kombiniranoj terapiji za kontrolu infekcije HIV-om. Prekid liječenja efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom u bolesnika istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istovremeno inficirane HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom treba pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje četiri mjeseca nakon prekida liječenja efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom. Ako je to prikladno, može biti opravdano nastaviti terapiju za hepatitis B. U bolesnika s uznapredovalom bolesti jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja, jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Produljenje QTc intervala

Opaženo je produljenje Qc intervala kod primjene efavirenza (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Za bolesnike s povećanim rizikom od *torsade de pointes* ili koji primaju lijekove za koje je poznat rizik od razvoja *torsade de pointes* potrebno je razmotriti zamjenu za lijek efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil.

Psihijatrijski simptomi

Postoje izvješća o psihijatrijskim nuspojavama u bolesnika koji su uzimali efavirenz. Čini se da u bolesnika s postojećim psihijatrijskim poremećajima postoji veći rizik od ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. Posebno je uočena češća teška depresija u osoba s depresijom u anamnezi. Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o teškoj depresiji, samoubojstvu, halucinacijama, ponašanju sličnome psihozi i katatoniji. Bolesnike treba uputiti da se, osjete li simptome poput teške depresije, psihoze ili samoubilačkih ideja, moraju odmah obratiti svojem liječniku radi procjene moguće povezanosti tih simptoma s upotrebom efavirenza te, ako ta povezanost postoji, radi utvrđivanja nadmašuje li rizik uslijed nastavka terapije koristi od terapije (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava

U bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali 600 mg efavirenza dnevno često su uočene nuspojave koje između ostalog uključuju vrtoglavicu, nesanicu, somnolenciju, smanjenu koncentraciju i abnormalne snove. Vrtoglavica je uočena i u kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom. U kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom prijavljeni su slučajevi glavobolje (vidjeti dio 4.8). Simptomi na živčanom sustavu povezani s efavirenzom obično počinju tijekom prvog, ili prva dva dana terapije i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Bolesnicima treba objasniti da će, ukoliko se pojave, ti uobičajeni simptomi biti ublaženi tijekom trajanja terapije te da se na temelju njih ne može predvidjeti naknadna pojava bilo kakvih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Napadaji

U bolesnika koji primaju efavirenz uočene su konvulzije, obično uz pozitivnu anamnezu napadaja. U bolesnika koji istovremeno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno metaboliziraju u jetri, poput fenitoina, karbamazepina i fenobarbitala, može postojati potreba za povremenom kontrolom razine ovih lijekova u plazmi. U ispitivanju interakcija među lijekovima, koncentracije karbamazepina u plazmi smanjile su se kada je karbamazepin primjenjivan istovremeno s efavirenzom (vidjeti dio 4.5). Oprez je potreban kod svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne preporučuje se za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje doziranja tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Treba izbjegavati primjenu efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila istovremeno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnog lijeka. Ako se ne može izbjeći istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovira, interleukina-2), nužno je jednom tjedno provjeravati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s čimbenicima rizika za oštećenje funkcije bubrega koji su liječeni tenofovirdizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je na odgovarajući način pratiti funkciju bubrega.

Pri primjeni tenofovirdizoproksila u kliničkoj praksi zabilježeno je zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se izračunati klirens kreatinina u svih bolesnika prije nego se započne terapija efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom te pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i razinu fosfata u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u bolesnika bez bubrežnih čimbenika rizika. U bolesnika s anamnezom bubrežne disfunkcije ili rizikom od oštećenja funkcije bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Ako je razina fosfata u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili ako se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min u bilo kojeg bolesnika koji prima efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, uključujući mjerenja koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Budući da je efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil kombinirani lijek i intervali doziranja pojedinačnih komponenti ne mogu se mijenjati, liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom mora se prekinuti u bolesnika u kojih je klirens kreatinina smanjen na < 50 ml/min ili u kojih je razina fosfata u serumu sniženi na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid terapije efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio nijedan drugi uzrok. Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti lijeka efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje odvojeni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila.

Učinci na kosti

Abnormalnosti na kostima, poput osteomalacije, koje se mogu očitovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima te rijetko pridonose prijelomima, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofovirdizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om. Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili s prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovirdizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovirdizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

U slučaju sumnje na ili otkrivanja abnormalnosti na kostima, potrebno je odgovarajuće se konzultirati.

Reakcije na koži

Zabilježen je blag do umjeren osip pri uzimanju pojedinačnih komponenti efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila. Osip povezan s komponentom efavirenzom obično nestaje u nastavku terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu poboljšati podnošljivost i ubrzati nestajanje osipa. U manje od 1 % bolesnika liječenih efavirenzom zabilježen je teški oblik osipa s mjehurima, vlažna deskvamacija ili ulceracija (vidjeti dio 4.8). Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1 %. Primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila mora se prekinuti ako se u bolesnika razvije težak osip povezan s nastajanjem mjehura, deskvamacija, uključenost sluznica ili povišena tjelesna temperatura. Iskustva s efavirenzom u bolesnika koji su prekinuli uzimanje drugih antiretrovirusnih lijekova klase nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI) ograničena su. Uzimanje

efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila ne preporučuje se bolesnicima u kojih se tijekom uzimanja NNRTI lijekova pojavila po život opasna kožna reakcija (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analozima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analozima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Bolesnici s mutacijama virusa HIV-1

Primjenu efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila treba izbjegavati u bolesnika inficiranih virusom HIV-1 s mutacijama K65R, M184V/I ili K103N (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

Starije osobe

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije se ispitivao u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju jetre ili bubrega pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadržava 7,5 mg natrijeva metabisulfita po dozi, što u rijetkim slučajevima može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 105,5 mg laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadržava efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu se pojaviti i s lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan. Ispitivanja interakcija s ovim tvarima provedena su samo u odraslih.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil se, kao fiksna kombinacija, ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadržavaju sastojke emtricitabin ili tenofovirdizoproksil.
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno radi prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2).
Zbog sličnosti s emtricitabinom, efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin.
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se primjenjivati istovremeno s adevofirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofoviralafenamid.

Efavirenz djeluje kao *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Spojevi koji su supstrati ovih enzima mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istovremeno s efavirenzom. Efavirenz može biti induktor CYP2C19 i CYP2C9; međutim *in vitro* je opažena i inhibicija pa neto učinak istodobne primjene sa supstratima ovih enzima nije jasan (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila s metamizolom, koji je induktor metabolizirajućih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzročiti smanjenje koncentracije efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuje efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil s metamizolom; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

Izloženost efavirenzu može biti povećana kada se primjenjuje s lijekovima (na primjer, ritonavirom) ili hranom (na primjer, sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Spojevi ili biljni preparati (na primjer, ekstrakt Ginkgo biloba i gospina trava), koji induciraju ove enzime, mogu dovesti do smanjenja koncentracije efavirenza u plazmi. Istovremena primjena gospine trave je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta Ginkgo biloba (vidjeti dio 4.4).

In vitro i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su da je potencijal za interakcije emtricitabina i tenofovirdizoproksila s drugim lijekovima, posredovane CYP sustavom, nizak.

Test interakcije kanabinoida

Efavirenz se ne vezuje za kanabinoidne receptore. S nekim testovima za probir zabilježeni su lažno pozitivni rezultati kanabinoidnih testova urina u neinficiranih i HIV-om inficiranih ispitanika koji su primali efavirenz. U takvim se slučajevima preporučuje potvrditi pozitivan rezultat specifičnijom metodom kao što je plinska kromatografija/masena spektrometrija.

Kontraindikacije za istodobno korištenje

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se uzimati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovih metabolizama može dovesti to ozbiljnih i po život opasnih učinaka (vidjeti dio 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila s elbasvirom/grazoprevirom kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.3 i tablicu 1).

Vorikonazol: Istovremena primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana. Budući da je efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil lijek s fiksnom kombinacijom doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smiju primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1).

Gospina trava (Hypericum perforatum): Istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i gospine trave ili biljnih preparata koji sadržavaju gospinu travu je kontraindicirana. Razine efavirenza u plazmi mogu biti snižene u slučaju istodobnog uzimanja gospine trave jer ona inducira enzime koji metaboliziraju lijek i/ili transportne proteine. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba prestati s njezinim uzimanjem te se moraju provjeriti razine virusa i, ako je moguće, razine efavirenza. Razine efavirenza mogu se povećati s prestankom uzimanja gospine trave. Indukcijski učinak gospine trave može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka njezinog uzimanja (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji produljuju QT interval: Lijek efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval i mogu dovesti do *torsade de pointes*, kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i antidepresivi, određeni antibiotici uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola, određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, određeni antimalarici i metadon (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Atazanavir/ritonavir: Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporučene doze za atazanavir/ritonavir kada se primjenjuje u kombinaciji s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom. Iz tog se razloga ne preporučuje istovremena primjena atazanavira/ritonavira i efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (vidjeti Tablicu 1).

Didanozin: Ne preporučuje se istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti Tablicu 1).

Sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir: Ne preporučuje se istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 1).

Prazikvantel: Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s prazikvantelom zbog značajnog smanjenja koncentracije prazikvantela u plazmi, uz rizik od neuspjeha liječenja zbog povećanog metaboliziranja u jetri zbog efavirenza. Ako je kombinacija potrebna, može se razmotriti veća doza prazikvantela.

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima: Kako se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju putem bubrega, istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istovremeno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila istovremeno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnog lijeka. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

Druge interakcije

Interakcije između efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u nastavku u Tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑", smanjenje kao „↓", bez promjene kao „↔", dvaput na dan kao „b.i.d.", jedanput na dan kao „q.d." i svakih 8 sati kao „q8h"). U zagradama su prikazani 90 %-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 1: Interakcije između efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
ANTIINFEKTIVNI LIJEKOVI		
Antivirusni lijekovi protiv HIV-a		
Inhibitori proteaze		
atazanavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10) Istovremena primjena atazanavira/ritonavira s tenofovirom dovela je do povećane izloženosti tenofoviru. Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje u radu bubrega.	Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira/ritonavira s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % do ↑ 10 %) C_{max}: ↓ 17 % (↓ 8 do ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 % (↓ 31 do ↓ 51)	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 10 % do ↑ 26 %) C_{max}: ↔* (↓ 5 % do ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4). * U usporedbi s atazanavirom 300 mg/ritonavirom 100 mg q.d. koji se uzima navečer, bez efavirenza. Ovo smanjenje vrijednosti C_{min} atazanavira moglo bi negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** temeljeno na usporedbi prijašnjih podataka. Ne preporučuje se istovremena primjena efavirenza s atazanavirom/ritonavirom.	
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * manje od preporučenih doza; slični rezultati očekuju se s preporučenim dozama.	darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (inhibicija CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil u kombinaciji s darunavirom/ritonavirom 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C_{min} darunavira. Ako će se efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil primjenjivati u kombinaciji s darunavirom/ritonavirom, treba primjenjivati režim darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan. Darunavir/ritonavir trebaju se uzimati pažljivo u kombinaciji s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom. Vidjeti redak za ritonavir u nastavku. Može biti indiciran nadzor funkcije bubrega, osobito u bolesnika s postojećom sistemskom bolešću ili bolešću bubrega te u bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
darunavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) * manje od preporučene doze	darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana. Zbog različitih puteva eliminacije ne očekuje se nikakva interakcija.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i fosamprenavir/ritonavir mogu se uzimati zajedno bez prilagođavanja doze. Vidjeti redak za ritonavir u nastavku.
fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
fosamprenavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % Slično smanjenje izloženosti indinaviru uočeno je kada je indinavir u dozi 1000 mg q8h davan zajedno s efavirenzom u dozi 600 mg q.d. (indukcija CYP3A4). Podatke o istovremenoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir u nastavku.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za indinavir ako se on dozira s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom. Iako nije ustanovljen klinički značaj smanjenih koncentracija indinavira, prilikom odabira režima koji sadržava i efavirenz, komponentu efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila, i indinavir nužno je uzeti u obzir opseg farmakokinetičke interakcije.
indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
indinavir/tenofovirdizoproksil (800 mg q8h / 245 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
lopinavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66) Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje u radu bubrega.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za lopinavir/ritonavir kada se primjenjuje s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom. Ne preporučuje se istovremena primjena lopinavira/ritonavira s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom.
lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina / efavirenz	Značajno smanjenje izloženosti lopinaviru zbog koje je nužno prilagođavanje doze lopinavira/ritonavira. U slučaju uzimanja dva puta dnevno u kombinaciji s efavirenzom i dva NRTI lijeka, 533/133 mg lopinavira/ritonavira (meke kapsule) dovodi do sličnih koncentracija lopinavira u plazmi u usporedbi s lopinavirom/ritonavirom (meke kapsule) u dozi 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirenza (podaci iz prošlosti).	
tablete lopinavira/ritonavira / efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Koncentracije lopinavira: ↓ 30 – 40 % Koncentracije lopinavira: slične dozi lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirenza. Kada se primjenjuje zajedno s efavirenzom, nužno je podešavanje doze lopinavira/ritonavira. Podatke o istovremenoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir u nastavku.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	ritonavir: AUC ujutro: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC navečer: ↔ C_{max}ujutro: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C_{max}navečer: ↔ C_{min}ujutro: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86) C_{min}navečer: ↑ 24 % (↑ 3 do ↑ 50) efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46) (inhibicija oksidativnog metabolizma u kojem sudjeluju enzimi CYP) Kada je efavirenz davan s ritonavirom u dozi 500 mg ili 600 mg dva puta dnevno, bolesnici nisu dobro podnosili tu kombinaciju (na primjer, dolazilo je do vrtoglavica, mučnina, parastezije i povećanja vrijednosti enzima jetre). Nije dostupno dovoljno podataka o toleranciji efavirenza u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg, jednom ili dva puta dnevno).	Ne preporučuje se istovremena primjena ritonavira u dozama od 600 mg s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom. Ako se efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil daje s niskim dozama ritonavira, nužno je uzeti u obzir veću mogućnost pojave štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.
ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
ritonavir/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Podatke o istovremenoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir iznad.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za sakvinavir/ritonavir kada se primjenjuje s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom. Ne preporučuje se istovremena primjena sakvinavira/ritonavira s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom. Ne
sakvinavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil	Nije bilo kliničkih značajnih farmakokinetičkih interakcija kada je tenofovirdizoproksil primjenjivan istovremeno sa sakvinavirom ojačanim ritonavirom.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
sakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	preporučuje se davanje efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	maravirok: AUC_{12h}: ↓ 45 % (↓ 38 do ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadržava maravirok.
maravirok/tenofovirdizoproksil (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	maravirok: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Koncentracije tenofovira nisu mjerene, ne očekuje se ikakav učinak.	
maravirok/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Inhibitor prijenosa niza integraze		
raltegravir/efavirenz (400 mg u jednoj dozi/−)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C_{12h}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i raltegravir mogu se primjenjivati istovremeno bez prilagodbe doze.
raltegravir/tenofovirdizoproksil (400 mg b.i.d./−)	raltegravir: AUC: ↑ 49 % C_{12h}: ↑ 3 % C_{max}: ↑ 64 % (mehanizam interakcije nije poznat) tenofovir: AUC: ↓ 10 % C_{12h}: ↓ 13 % C_{max}: ↓ 23 %	
raltegravir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
Lijekovi klase NRTI i NNRTI		
lijekovi klase NRTI / efavirenz	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcije efavirenza i lijekova klase NRTI osim lamivudina, zidovudina i tenofovirdizoproksila. Nisu ustanovljene klinički značajne interakcije niti se one očekuju jer se lijekovi klase NRTI metaboliziraju drukčijim putem od efavirenza i nije vjerojatno da bi se natjecali za iste metaboličke enzime i putove eliminacije.	Zbog sličnosti između lamivudina i emtricitabina, komponente efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila, efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil ne bi se trebao davati istovremeno s lamivudinom (vidjeti dio 4.4).
lijekovi klase NNRTI / efavirenz	Interakcija nije ispitana.	Budući da se korištenje dvaju lijekova klase NNRTI nije pokazalo korisnim u smislu djelotvornosti i sigurnosti, ne preporučuje se istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila i nekog drugog lijeka klase NNRTI.
didanozin/tenofovirdizoproksil	Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40 do 60 %.	Ne preporučuje se istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila i didanozina.
didanozin/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istodobna primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, primijenjena istodobno s terapijom tenofovirdizoproksilom, povezana je s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha za nekoliko ispitivanih kombinacija namijenjenih liječenju HIV-1 infekcije.
Antivirusni lijekovi za hepatitis C		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na elbasvir) grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na grazoprevir) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Istodobna primjena efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila s elbasvirom/grazoprevirom kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj učinak posljedica je značajnih smanjenja koncentracija elbasvira/grazoprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A4 ili P-gp-a. Za više informacija vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za elbasvir/grazoprevir.

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	*Očekuje se:* glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Istodobna primjena gleckaprevira/pibrentasvira s efavirenzom, komponentom efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila, može značajno smanjiti koncentracijue glekcaprevira i pibrentasvira u plazmi ite dovesti do smanjenog terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena gleckaprevira/pibrentasvira i efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila. Za više informacija vidjeti informacije o propisivanju glekaprevira/pibrentasvira.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24) sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197)	Nema preporučenih prilagodbi doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući bolesti bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir : AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	Očekuje se da će istovremena primjena efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/ voksilaprevira smanjiti koncentraciju velpatasvira i voksilaprevira u plazmi. Primjena efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila zajedno sa sofosbuvirom/velpatasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom /voksilaprevirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuvirom/velpatasvirom. Očekivano: voksilaprevir:↓	
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i sofosbuvir mogu se istovremeno primjenjivati bez prilagodbe doziranja.

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
Antibiotici		
klaritromicin/efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	klaritromicin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 do ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 do ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) U 46 % neinficiranih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin pojavio se osip.	Nije poznat klinički značaj promjena razina klaritromicina u plazmi. Može se razmotriti primjena alternativa klaritromicinu (npr. azitromicin). Nisu ispitivane kombinacije drugih makrolidnih antibiotika, npr. eritromicina, i efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila.
klaritromicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
klaritromicin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Antimikobakterici		
rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 do ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Kada se rifabutin primjenjuje zajedno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom, njegova se dnevna doza treba povećati za 50 %. U režimima gdje se rifabutin daje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom treba razmotriti udvostručavanje doze rifabutina. Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2).
rifabutin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rifabutin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kada se efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil primjenjuje s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, s dodatnih 200 mg/dnevno (ukupno 800 mg) efavirenza može se postići izloženost efavirenzu slična onoj kod dnevne doze efavirenza od 600 mg kada se primjenjuje bez rifampicina Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagođavanje doze rifamipicina kada se primjenjuje s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom.
rifampicin/tenofovirdizoproksil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
rifampicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Antimikotici		
itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (smanjenje koncentracija itrakozanola: indukcija CYP3A4) hidroksiitrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Budući da se ne može dati preporuka doze za itrakonazol kada se primjenjuje s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom, treba razmotriti alternativnu antifungalnu terapiju.
itrakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
itrakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
posakonazol/efavirenz (−/ 400 mg q.d.)	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (indukcija UDP-G)	Treba izbjegavati istovremenu primjenu posakonazola i efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila, osim ako koristi za bolesnika premašuju rizik.
posakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) Istovremena primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	Budući da je efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil lijek s fiksnom kombinacijom doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil ne smiju primjenjivati istovremeno.
vorikonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Antimalarici		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (tableta od 20/120 mg, 6 doza po 4 tablete tijekom 3 dana/600 mg q.d.)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % dihidroartemisinin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (indukcija CYP3A4)	Budući da smanjene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu imati za posljedicu smanjenu antimalarijsku djelotvornost, preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila i artemeter/lumefantrin tableta.
artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
artemeter/lumefantrin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
atovakvon i progvanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg u jednoj dozi/600 mg q.d.)	atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C_{max}: ↔	Istodobnu primjenu atovakvona/progvanila s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom treba izbjegavati.
atovakvon i progvanil hidroklorid/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
atovakvon i progvanil hidroklorid/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 do ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 do ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 do ↓ 53) (smanjenje koncentracija karbamazepina: indukcija CYP3A4; smanjenje koncentracija efavirenza: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) Istovremena primjena viših doza efavirenza ili karbamazepina nije ispitana.	Ne može se dati preporuka doze za primjenu efavirenza/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila s karbamazepinom. Potrebno je razmotriti primjenu drugog antikonvulziva. Povremeno se trebaju kontrolirati razine karbamazepina u plazmi.
karbamazepin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
karbamazepin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati CYP izozima	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom ni tenofovirdizoproksilom. Postoji potencijal za smanjenje ili povećanje koncentracija plazme fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati CYP izozima kada se primjenjuju zajedno s efavirenzom.	Ako se efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil primjenjuje istovremeno s antikonvulzivom koji je supstrat CYP izozima, potrebne su povremene kontrole razina antikonvulziva.
valproična kiselina / efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirenza. Ograničeni podaci ukazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline.	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i valproična kiselina mogu se primjenjivati istovremeno bez prilgođavanja doze. Bolesnike treba nadzirati radi kontrole napadaja.
valproična kiselina / emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
valproična kiselina / tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se vigabatrin i gabapentin eliminiraju nepromijenjeni isključivo u mokraći i nije vjerojatno da bi se natjecali za metabolitičke enzime i puteve eliminacije efavirenza.	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i vigabatrin ili gabapentin mogu se primjenjivati istovremeno bez prilgođavanja doze.

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
vigabatrin/emtricitabin gabapentin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/tenofovirdizoproksil gabapentin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Efavirenz ima potencijal povećanja ili smanjenja koncentracija u plazmi i učinaka varfarina ili acenokumarola.	Kada se varfarin ili acenokumarol primjenjuju istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom, možda će biti potrebno prilgođavanje njihove doze.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 29 % (↓ 15 do ↓ 40) C_{min}: ↓ 46 % (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 6 do ↑ 16) C_{min}: ↔ (indukcija CYP3A4)	Ako se primjenjuje istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom, povećanja doze sertralina treba usklađivati s kliničkim odgovorom.
sertralin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
sertralin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	paroksetin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i paroksetin mogu se istovremeno primjenjivati bez prilagodbe doziranja.
paroksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Budući da fluoksetin ima metabolički profil sličan paroksetinu, tj. snažan učinak inhibicije CYP2D6, može se očekivati izostanak interakcije.	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i fluoksetin mogu se istovremeno primjenjivati bez prilagodbe doziranja.
fluoksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina		
bupropion/efavirenz [150 mg u jednoj dozi (s održanim oslobađanjem)/600 mg q.d.]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 do ↓ 62) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50 % (↑ 20 do ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Povećanja doze bupropiona treba usklađivati s kliničkim odgovorom, ali ne smije se prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebna prilagodba doze efavirenza.
bupropion/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
bupropion/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI		
Blokatori kalcijevih kanala		
diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povećanje parametara farmakokinetike efavirenza ne smatra se klinički značajnim.	Podešavanja doze diltiazema kada se primjenjuje istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom treba usklađivati s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
diltiazem/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom ni tenofovirdizoproksilom. Ako se efavirenz primjenjuje istovremeno s blokatorom kalcijevih kanala koji je supstrat enzima CYP3A4, postoji mogućnost smanjenja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala.	Podešavanja doze blokatora kalcijevih kanala kada se primjenjuju istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom treba usklađivati s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala).

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
LIJEKOVI ZA SMANJENJE LIPIDA		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26)	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze atorvastatina kada se primjenjuje istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin).
atorvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atorvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 do ↑ 12)	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze pravastatina kada se primjenjuje istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin).
pravastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79) simvastatin u obliku kiseline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istovremena primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije imala učinak na vrijednosti efavirenza AUC ili C_{max}.	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze simvastatina kada se primjenjuje istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin).
simvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
simvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
rosuvastatin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje putem stolice i zato se ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil i rosuvastatin mogu se istovremeno primjenjivati bez prilagodbe doziranja.
rosuvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Peroralna primjena: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg +0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: ne postoji klinički značajna interakcija. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etinilestradiol/tenofovirdizoproksil (−/245 mg q.d.)	etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
norgestimat/etinilestradiol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
Injekcija: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA) / efavirenz (150 mg i.m., jedna doza DMPA)	Tromjesečno ispitivanje interakcije lijekova nije pokazalo značajne razlike u parametrima farmakokinetike MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju s efavirenzom i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slične rezultate dobili su i drugi istraživači, iako su u drugom istraživanju postojale veće razlike u razinama MPA u plazmi. U oba istraživanja razine progesterona u plazmi u ispitanika koji su primali efavirenz i DMPA ostale su niske u skladu sa supresijom ovulacije.	Budući da su dostupne ograničene informacije, osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
DMPA/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
DMPA/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjenje izloženosti etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje povremena izvješća o kontracepcijskom neuspjehu s etonogestrelom u bolesnika koji su bili izloženi efavirenzu.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etonogestrel/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
etonogestrel/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova** **Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni** **(mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
IMUNOSUPRESIVI		
Imunosupresivi koji se metaboliziraju enzimom CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Može se očekivati ↓ izloženosti imunosupresivu (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenzu.	Možda će biti potrebno prilagođavanje doze imunosupresiva. Prilikom početka ili prekida terapije efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom preporučuje se pomno praćenje koncentracija imunosupresiva tijekom najmanje dva tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).
takrolimus/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	takrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ tenofovirdizoproksil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (35 – 100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C_{max}: ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U istraživanju s intravenskim ovisnicima o drogama inficiranima virusom HIV-a istovremena primjena efavirenza i metadona dovela je do smanjenja razine metadona u plazmi i znakova apstinencije od opijata. Doza metadona povećana je za prosječno 22 % da bi se ublažili simptomi apstinencijske krize.	Treba izbjegavati istodobnu primjenu s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom zbog rizika od produljenja QTc-a (vidjeti dio 4.3).
metadon/tenofovirdizoproksil (40 – 110 mg q.d./ 245 mg q.d.)	metadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
metadon/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90 %-tne intervale pouzdanosti ako su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s efavirenzom/ emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Unatoč smanjenju izloženosti buprenorfinu, nijedan bolesnik nije pokazao simptome apstinencijske krize. Kada se buprenorfin primjenjuje istovremeno s efavirenzom/emtricitabinom /tenofovirdizoproksilom, prilgođavanje doze buprenorfina možda neće biti potrebno.
buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

[1] Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se efavirenz primjenjuje istovremeno s azitromicinom, cetirizinom, fosamprenavirom/ritonavirom, lorazepamom, zidovudinom, antacidima koji sadržavaju hidroksid aluminija/magnezija, famotidinom ili flukonazolom. Potencijal za interakcije s efavirenzom i drugim azolskim antimikoticima, poput ketokonazola, nije ispitan.

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se emtricitabin primjenjuje zajedno sa stavudinom, zidovudinom ili famciklovirom. Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se tenofovirdizoproksil primjenjuje istovremeno s emtricitabinom ili ribavirinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi (vidjeti nastavak teksta i dio 5.3)

Žene koje primaju efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil trebaju izbjegavati trudnoću. Žene reproduktivne dobi trebaju prije početka terapije efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom obaviti testiranje trudnoće.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Tijekom terapije efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom barijerna kontracepcija se uvijek treba koristiti u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (na primjer, oralnim ili drugim hormonalnim kontraceptivima, vidjeti dio 4.5). Zbog dugog poluvremena efavirenza preporučuje se korištenje odgovarajućih metoda kontracepcije 12 tjedana nakon prekida terapije efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom.

Trudnoća

Efavirenz: Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja efavirenzom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje s oštećenjem neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila. Uzročno-posljedična veza ovih događaja s primjenom efavirenza nije utvrđena i

nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja neuralne cijevi dolazi u prva 4 tjedna razvoja ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirenzu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretrovirotik (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zaprimljena su prospektivna izvješća o praćenju ishoda 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja s efavirenzom tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednog djeteta je prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženim u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirenza te onima u kontrolnoj skupini HIV-negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorođene djece.

Malformacije su uočene u plodova majmuna koji su tretirani efavirenzom (vidjeti dio 5.3).

Emtricitabin i tenofovirdizoproksil: brojni podaci u trudnica (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom. Ispitivanja emtricitabina i tenofovirdizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju da kliničko stanje žene zahtijeva liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom.

Dojenje

Pokazalo se da se efavirenz, emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima efavirenza, emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Stoga se efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije primjenjivati tijekom dojenja

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učinku efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak efavirenza, emtricitabina ili tenofovirdizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No tijekom liječenja efavirenzom, emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom zabilježeni su slučajevi omaglice. Efavirenz može uzrokovati i pad koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da u slučaju da osjete te simptome trebaju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput vožnje i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kombinacija efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila ispitivana je u 460 bolesnika koji su primali tabletu efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila s kombinacijom fiksnih doza (ispitivanje AI266073) ili lijekove s pojedinačnom komponentom (ispitivanje GS-01-934). Nuspojave su općenito bile konzistentne s onima koje su zabilježene u prethodnim ispitivanjima pojedinačnih komponenti. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika koji su liječeni do 48 tjedana u ispitivanju AI266073 za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s

efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom bile su psihijatrijski poremećaji (16 %), poremećaji živčanog sustava (13 %) i poremećaji probavnog sustava (7 %).

Zabilježene su teške reakcije na koži poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multiformnog eritema, neuropsihijatrijske nuspojave (uključujući tešku depresiju, samoubojstvo, ponašanje slično psihozi, epileptične napadaje), teški poremećaji jetre, pankreatitis i laktacidoza (ponekad sa smrtnim ishodom).

Zabilježeni su i rijetki slučajevi oštećenja funkcije bubrega, zatajenja bubrega i manje česti slučajevi proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do abnormalnosti kostiju (rijetko pridonoseći nastanku prijeloma). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega u bolesnika koji primaju efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (vidjeti dio 4.4).

Prekid liječenja efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom u bolesnika istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Primjenjivanje efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila s hranom može povećati izloženost efavirenzu te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom i pojedinačnim komponentama efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji navedene su u Tablici 2 u nastavku, prema klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i komponenti/komponentama efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila kojima se nuspojave pripisuju. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1000 do < 1/100) ili rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000).

Nuspojave povezane s primjenom efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila:
Nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja i za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom zabilježene u istraživanju AI266073 (trajanje 48 tjedana, n = 203), a koje nisu povezane s nekom od pojedinačnih komponenti efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila uključuju:

Često:
- anoreksija

Manje često:
- suha usta
- inkoherentan govor
- povećani apetit
- smanjeni libido
- mialgija

Tablica 2: Nuspojave povezane s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom navedene prema komponenti/komponentama efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila kojima se nuspojave pripisuju

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil		
	efavirenz	**emtricitabin**	**tenofovirdizoproksil**
Poremećaji krvi i limfnog sustava:			
Često		neutropenija	
Manje često		anemija[1]	

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil		
	efavirenz	**emtricitabin**	**tenofovirdizoproksil**
Poremećaji imunološkog sustava:			
Često		alergijska reakcija	
Manje često	preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane:			
Vrlo često			hipofosfatemija[2]
Često	hipertrigliceridemija[3]	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često	hiperkolesterolemija[3]		hipokalemija[2]
Rijetko			laktacidoza
Psihijatrijski poremećaji:			
Često	depresija (teška u 1,6 % slučajeva)[3], anksioznost[3], abnormalni snovi[3], nesanica[3]	abnormalni snovi, nesanica	
Manje često	pokušaj samoubojstva[3], razmišljanje o samoubojstvu[3], psihoza[3], manija[3], paranoja[3], halucinacije[3], euforično raspoloženje[3], afektivna labilnost[3], konfuzija[3], agresivnost[3], katatonija[3]		
Rijetko	izvršeno samoubojstvo[3,4], deluzija[3,4], neuroza[3,4]		
Poremećaji živčanog sustava:			
Vrlo često		glavobolja	omaglica
Često	cerebelarni poremećaji koordinacije i ravnoteže[3], somnolencija (2,0 %)[3], glavobolja (5,7 %)[3], poremećaj pozornosti (3,6 %)[3], omaglica (8,5%)[3]	omaglica	glavobolja
Manje često	konvulzije[3], amnezija[3], abnormalno razmišljanje[3], ataksija[3], abnormalna koordinacija[3], agitacija[3], tremor		
Poremećaji oka:			
Manje često	zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta:			
Manje često	tinitus, vrtoglavica		
Krvožilni poremećaji:			
Manje često	navale crvenila		
Poremećaji probavnog sustava:			
Vrlo često		proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često	proljev, povraćanje, bolovi u trbuhu, mučnina	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često	pankreatitis		pankreatitis

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil		
	efavirenz	**emtricitabin**	**tenofovirdizoproksil**
Poremećaji jetre i žuči:			
Često	povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena gama- glutamil transferaza (GGT)	povišen AST u serumu i/ili povišen ALT u serumu, hiperbilirubinemija	povišene transaminaze
Manje često	akutni hepatitis		
Rijetko	zatajenje jetre[3,4]		jetrena steatoza, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:			
Vrlo često	osip (umjeren do težak, 11,6 %, svi stupnjevi, 18 %)[3]		osip
Često	pruritus	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapulozni osip, svrbež, pruritus, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija)[1]	
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem[3], težak osip (< 1 %)	angioedem[4]	
Rijetko	fotoalergijski dermatitis		angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:			
Vrlo često		povišena kreatin kinaza	
Često			smanjena mineralna gustoća kostiju
Manje često			rabdomioliza[2], mišićna slabost[2]
Rijetko			osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima)[2,4], miopatija[2]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:			
Manje često		povišen kreatinin, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom	
Rijetko			zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis)[4], nefrogeni dijabetes insipidus

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil		
	efavirenz	**emtricitabin**	**tenofovirdizoproksil**
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:			
Manje često	ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:			
Vrlo često			astenija
Često	umor	bol, astenija	

[1] Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika.

[2] Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovirdizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

[3] Dodatne podatke potražite u dijelu 4.8 Opis odabranih nuspojava.

[4] Ova je nuspojava uočena tijekom nadzora koji je nakon stavljanja u promet vršen na efavirenzu, emtricitabinu ili tenofovirdizoproksilu. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovi statističkog izračuna temeljenog na ukupnom broju bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (n = 3969) ili izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofovirdizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

Osip: U kliničkim ispitivanjima efavirenza kod osipa se uglavnom radilo o blagom do umjerenom makulopapuloznom osipu koji se pojavio unutar prva dva tjedna od početka terapije efavirenzom. U većine bolesnika osip je nestao u nastavku terapije efavirenzom, unutar jednog mjeseca. Može se ponovo započeti s davanjem efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila bolesnicima u kojih je terapija prekinuta zbog osipa. U slučaju ponovne primjene efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Psihijatrijski simptomi: Čini se da su bolesnici s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi podložni većem riziku od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava koje su navedene u stupcu Tablice 2 o efavirenzu.

Simptomi živčanog sustava: Simptomi živčanog sustava česti su kod efavirenza, jedne od komponenti efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila. U klinički kontroliranim ispitivanjima efavirenza simptomi živčanog sustava umjerenog do teškog intenziteta uočeni su u 19% (teški oblik 2%) bolesnika, a u 2% bolesnika terapija je zbog tih simptoma prekinuta. Simptomi obično započinju tijekom prvog dana ili prva dva dana terapije efavirenzom i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Mogu se pojaviti i češće ako se efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil uzima istovremeno s obrocima, moguće zbog povećanih razina efavirenza u plazmi (vidjeti dio 5.2). Izgleda da davanje doze prije spavanja povećava podnošljivost tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Zatajenje jetre kod efavirenza: Slučajevi zatajenja jetre, uključujući i slučajeve bolesnika bez prethodnih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika, prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, ponekad su karakterizirani fulminantnim tijekom koji je u nekim slučajevima doveo do transplantacije ili smrti.

Oštećenje funkcije bubrega: Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Sažetak sigurnosnog profila). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofovirdizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksila. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza: Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofovirdizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima, kao što je teško oštećenje funkcije jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 4.3), ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom, uključujući smrtne ishode.

Metabolički parametri: Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti primjene kod djece mlađe od 18 godina. Ne preporučuje se primjena efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Starije osobe: efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije se ispitivao u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofovirdizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječi efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici istovremeno inficirani HIV/HBV-om ili HCV-om: U ispitivanju GS-01-934 samo je ograničeni broj bolesnika bio istovremeno zaražen HBV-om (n = 13) ili HCV-om (n = 26). Profil nuspojava efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila u bolesnika s istovremenom infekcijom HIV/HBV ili HIV/HCV bio je sličan profilu koji je zapažen u bolesnika zaraženih virusom HIV-a bez istovremene druge infekcije. No kao što se u toj populaciji bolesnika moglo očekivati, porast vrijednosti AST i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja: U bolesnika s HIV-om koji su istovremeno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja mogući su klinički i laboratorijski znakovi hepatitisa. (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U nekih su bolesnika, koji su slučajno uzeli 600 mg efavirenza dva puta dnevno, uočeni pojačani simptomi na živčanom sustavu. Kod jednog je bolesnika došlo do nekontrolirane kontrakcije mišića.

U slučaju predoziranja bolesnika mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

Kao pomoć u eliminaciji neapsorbiranog efavirenza može se koristiti aktivni ugljen. Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja efavirenzom. Budući da efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja na proteine, nije vjerojatno da se dijalizom mogu ukloniti značajne količine efavirenza iz krvi.

Hemodijalizom se može ukloniti do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu, antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije, ATK oznaka: J05AR06.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Efavirenz je NNRTI lijek za HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1 (RT) i nema svojstvo značajne inhibicije virusa humane imunodeficijencije 2 (HIV-2) RT ili staničnih polimeraza (α, β, γ i δ) deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil se pretvara *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNA.

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat slabi su inhibitori DNA polimeraza sisavaca, a toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* niti *in vivo*.

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirenza na QTc interval procijenjen je u otvorenom, aktivnim komparatorom i placebom kontroliranom, ukriženom ispitivanju QT-a s jednim fiksnim slijedom 3 razdoblja odnosno 3 liječenja u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana, u ispitanika s genotipom CYP2B6 *6/*6 srednja vrijednost C_{max} efavirenza bila je 2,25 puta veća od srednje vrijednosti C_{max} u ispitanika s genotipom CYP2B6 *1/*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirenza i produljenja QTc-a. Na temelju odnosa između koncentracije i QTc-a, srednja vrijednost produljenja QTc-a i gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6*6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Efavirenz je pokazao antivirusno aktivnost protiv većine izolata koji ne spadaju u skupinu B (podtipovi A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), ali protiv virusa skupine O imao je smanjeno antivirusnu aktivnost. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F i G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F, G i O virusa HIV-1. I emtricitabin i tenofovir pokazali su aktivnost specifičnu protiv soja virusa HIV-2 te antivirusnu aktivnost protiv virusa HBV.

U kombiniranim istraživanjima u kojima je ispitivana *in vitro* zajednička antivirusna aktivnost efavirenza i emtricitabina, efavirenza i tenofovira te emtricitabina i tenofovira, zapaženi su aditivni do sinergistički antivirusni učinci.

Rezistencija

Rezistencija na efavirenz može se pojaviti *in vitro* te rezultirati pojedinačnim ili višekratnim supstitucijama aminokiselina u RT virusa HIV-1, što uključuje L100I, V108I, V179D i Y181C. K103N je bila najčešće opažena RT supstitucija pri virusnim izolatima dobivenim od bolesnika kod kojih je tijekom kliničkih ispitivanja efavirenza došlo do povećanja koncentracije virusa. Supstitucije na RT na položajima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225 također su opažene, ali rjeđe i često samo u kombinaciji s K103N. Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin *in vitro* pokazali su da supstitucija K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI lijeka.

Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i NRTI lijekova nizak je zbog različitih mjesta vezivanja i različitih mehanizama djelovanja. Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i inhibitora proteaze nizak je jer su uključeni drukčiji ciljni enzimi.
Rezistencija na emtricitabin ili tenofovirdizoproksil opažena je *in vitro* te u nekih bolesnika koji su inficirani virusom HIV-1 uslijed razvoja supstitucije RT na položaju M184V ili M184I kod emtricitabina ili supstitucije RT na položaju K65R kod tenofovirdizoproksila. Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovirdizoproksil i zidovudin. Mutacija K65R može se također izdvojiti s abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na te lijekove te na lamivudin, emtricitabin i tenofovirdizoproksil. Tenofovirdizoproksil potrebno je izbjegavati u bolesnika s virusom HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Mutacije K65R i M184V/I potpuno su osjetljive na efavirenz. Uz to, tenofovirdizoproksilom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 RT što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abacavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovirdizoproksil.

Bolesnici u kojih je HIV-1 izražavao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAMs; thymidine-analogue associated mutations), koje su uključivale supstituciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W, pokazali su smanjenu osjetljivost na tenofovirdizoproksil.

In vivo rezistencija (bolesnici koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima): U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 144 tjedna (GS-01-934) u kojem su bolesnicima koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima davani efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil u pojedinačnim formulacijama (ili kao efavirenz i fiksna kombinacija doza emtricitabina i tenofovirdizoproksila od 96. do 144. tjedna), izvršena je genotipizacija izolata virusa HIV-1 iz plazme svih bolesnika s potvrđenom koncentracijom HIV RNA > 400 kopija/ml u 144. tjednu ili u slučaju ranog prekida uzimanja ispitivanog lijeka (vidjeti dio *Klinička iskustva*). Počevši od 144. tjedna:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5 %) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil te u 10/29 (34,5 %) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu emtricitabin + tenofovirdizoproksil sa skupinom lamivudin/zidovudin među svim ispitanicima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se kod virusa u 13/19 (68 %) bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil te kod virusa u 21/29 (72 %) bolesnika u skupini efavirenz + lamivudin/zidovudin. Sažetak pojava mutacija za razvoj rezistencije prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3: Razvoj rezistencije u istraživanju GS-01-934 do 144. tjedna

	efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil (N = 244)		**efavirenz + lamivudin/ zidovudin (N = 243)**	
Analiza rezistencije do 144. tjedna		19		31
Liječeni genotipovi	19	(100 %)	29	(100 %)
Rezistencija na efavirenz[1]	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	
TAM[2]	0		2	(7 %)

* p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil sa skupinom efavirenz + lamivudin/zidovudin među svim bolesnicima.

[1] Druge mutacije za rezistenciju na efavirenz uključivale su A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) i M230L (n = 1).

[2] Mutacije povezane s analogom timidina uključivale su D67N (n = 1) i K70R (n = 1).

U otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja GS-01-934, u kojem su bolesnici uzimali efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil na prazan želudac, opažena su 3 dodatna slučaja rezistencije. Sva 3 ispitanika primala su fiksnu dozu kombinacije lamivudina i zidovudina i efavirenz 144 tjedna, a potom su bili prebačeni na efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil. U dva ispitanika s potvrđenim ponovnim povećanjem koncentracije virusa nastale su supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) uključujući K103N, V106V/I/M i Y188Y/C supstitucije reverzne transkriptaze u 240. tjednu (96 tjedana na efavirenzu/emtricitabinu/tenofovirdizoproksilu) i 204. tjednu (60 tjedana na efavirenzu/emtricitabinu/tenofovirdizoproksilu). Treći je ispitanik već imao supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) i M184V supstituciju reverzne transkriptaze povezanu s rezistencijom na emtricitabin kod uključenja u proširenu fazu ispitivanja efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i suboptimalni virološki odaziv te je razvio K65K/R, S68N i K70K/E NRTI supstitucije povezane s rezistencijom u 180. tjednu (36 tjedana na efavirenzu/emtricitabinu/tenofovirdizoproksilu).

U sažetku opisa svojstava lijeka potražite pojedinačne komponente lijeka za dodatne informacije o *in vivo* rezistenciji za ove lijekove.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) u trajanju od 144 tjedna, bolesnici inficirani virusom HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil po režimu doziranja jedanput na dan ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina davanu dva puta na dan te efavirenz jedanput na dan (pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za ovaj lijek). Bolesnici koji su dovršili liječenje od 144 tjedna u jednoj od dvije skupine uključene u ispitivanje GS-01-934 dobili su mogućnost da odluče žele li nastaviti sa sudjelovanjem u otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja s uzimanjem efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac. Dostupni su podaci za 286 bolesnika koji su prebačeni na liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom: 160 njih prethodno je primalo efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil, a 126 je prethodno primalo lamivudin/zidovudin i efavirenz. Visoke stope virološke supresije bile su održane u bolesnika u obje skupine na početku liječenja koje su potom primale efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil u otvorenoj, proširenoj fazi ispitivanja. Nakon 96 tjedana liječenja

efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom, u 82 % bolesnika koncentracija HIV-1 RNA u plazmi zadržana je na < 50 kopija/ml, a u 85 % bolesnika na < 400 kopija/ml (analiza sa svrhom liječenja (ITT), nedostaje = neuspjeh).

Ispitivanje AI266073 bilo je otvoreno randomizirano kliničko ispitivanje od 48 tjedana na bolesnicima inficiranima virusom HIV-a u kojem je učinkovitost efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila uspoređivana s učinkovitošću antiretrovirusne terapije koja se sastoji od najmanje dva nukleozidna ili nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) s inhibitorom proteaze ili ne-nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, ali ne i s režimom koji bi sadržavao sve komponente efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil davan je na prazan želudac (vidjeti dio 4.2). U bolesnika nikada nije došlo do virološkog neuspjeha u prethodnim antiretrovirusnim liječenjima, nisu imali nikakve poznate mutacije virusa HIV-1 odgovorne za rezistenciju na bilo koju od tri komponente od kojih se sastoji efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil i u početku su imali virološku supresiju od najmanje tri mjeseca. Bolesnici su ili prešli na efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (N = 203) ili su nastavili sa svojim prvotnim režimom antiretrovirusnog liječenja (N = 97). Podaci za 48 tjedana pokazali su da su kod bolesnika koji su slučajnim odabirom prešli na uzimanje efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (vidjeti tablicu 4) zadržane visoke razine virološke supresije, usporedive s prvotnim režimom liječenja.

Tablica 4: Podaci o djelotvornosti za 48 tjedana iz ispitivanja AI266073 u kojem je efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil davan bolesnicima s virološkom supresijom koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju

	Liječena skupina		
Konačni uočeni događaj	**Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdizoproksil (N = 203) n/N (%)**	**Ostali na prvotnom režimu liječenja (N = 97) n/N (%)**	**Razlika između efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i prvotnog režima liječenja (95% interval pouzdanosti[CI])**
	bolesnici s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % do 25,6 %)
N = isključeno	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % do 6,7 %)
N = neuspjeh	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % do 9,3 %)
Prilagođeni LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % do 2,7 %)
	bolesnici s HIV-1 RNA < 200 kopija/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % do 2,2 %)
N = isključeno	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % do 4,2 %)
N = neuspjeh	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % do 7,9 %)

PVR (KM): čisti virološki odgovor (Pure virologic response), ocijenjen primjenom Kaplan-Meierove (KM) metode
N: nedostaje
Prilagođeni LOCF: Post-hoc analiza u kojoj su bolesnici u kojih je došlo do virološkog neuspjeha ili su prestali s liječenjem zbog nuspojava tretirani kao neuspješni; na ostale isključene bolesnike primijenjena je metoda LOCF (last observation carried forward)

Zasebna analiza dviju skupina pokazala je da su u skupini koja je prethodno liječena inhibitorima proteaze stope odgovora numerički manje u bolesnika koji su prešli na efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil [PVR (analiza osjetljivosti) od 92,4 % u bolesnika koji su primali efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil u usporedbi s 94,0 % u SBR bolesnika: razlika (95 %CI) od -1,6 % (-10,0 %; 6,7 %). U skupini bolesnika koji su prethodno liječeni NNRTI

lijekovima stope odgovora bile su 98,9 % u bolesnika koji su primali efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil u usporedbi s 97,4 % u SBR bolesnika: razlika (95 %CI) od 1,4 % (-4,0 %; 6,9 %)].

Sličan trend uočen je u retrospektivnom kohortnom istraživanju, u analizi podskupine prethodno liječenih bolesnika s početnom razinom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml (podaci prikupljani tijekom 20 mjeseci, vidjeti tablicu 5).

Tablica 5: Održavanje čistog virološkog odgovora (% po Kaplan-Meierovoj metodi (standardna pogreška) [95 %CI]) u 48. tjednu za prethodno liječene bolesnike s početnom raznom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml koji su prešli na liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom u skladu s vrstom prethodnog antiretrovirusnog režima (baza podataka bolesnika Kaiser Permanente)

Prethodno liječenje komponentama efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (N = 299)	Prethodni režim temeljen na NNRTI lijekovima (N = 104)	Prethodni režim temeljen na inhibitorima proteaze (N = 34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %; 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %; 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %; 98,3 %]

Trenutačno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao ni na onima sa značajnim prethodnim liječenjima.
Nema kliničkih iskustava s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom u bolesnika s virološkim neuspjehom u primarnom režimu antiretrovirusnog liječenja ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Bolesnici istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofovirdizoproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontroliranja infekcije HIV-om također rezultira smanjenjem HBV DNA (smanjenje od 3 $\log_{10}$ odnosno smanjenje od 4 do 5 $\log_{10}$ (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Zasebni farmaceutski oblici efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila korišteni su da bi se utvrdila farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila koji su zasebno davani bolesnicima inficiranima virusom HIV-a. Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila s jednom filmom obloženom tabletom efavirenza od 600 mg, jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom obloženom tabletom tenofovirdizoproksila od 245 mg (ekvivalentno 300 mg tenofovirdizoproksila) koje su davane zajedno, utvrđena je nakon primjene jednostruke doze u zdravih ispitanika natašte u ispitivanju GS-US-177-0105 (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Sažetak farmakokinetičkih podataka iz istraživanja GS-US-177-0105

	efavirenz (n = 45)			emtricitabin (n = 45)			tenofovirdizoproksil (n = 45)		
Parametri	**test**	**referenca**	**GMR (%) (90 % CI)**	**test**	**referenca**	**GMR (%) (90 % CI)**	**test**	**referenca**	**GMR (%) (90 % CI)**
C_{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
$AUC_{0-posljednji}$ (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
$T_{½}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: jedna tableta s fiksnom kombinacijom doza uzeta natašte.
Referenca: jedna doza tablete od 600 mg efavirenza, kapsule od 200 mg emtricitabina i tablete od 300 mg tenofovirdizoproksila uzeta natašte
Vrijednosti za test i referencu su srednje vrijednosti (% koeficijenta varijabilnosti).
GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata, IP = interval pouzdanosti

Apsorpcija

U bolesnika inficiranih HIV-om najviše koncentracije efavirenza u plazmi postignute su za 5 sati, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže za 6 do 7 dana. U 35 bolesnika koji su primali 600 mg efavirenza jednom dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže, vrijednosti koncentracija bile su (C_{max}) 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [srednja vrijednost ± standardna devijacija (S.D.) (koeficijent varijacije (%CV))] C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57 %) i AUC 184 ± 73 µM•h (40 %).

Emtricitabin se brzo apsorbirao, uz najveće koncentracije plazme 1 do 2 sata nakon uzimanja doze. Nakon peroralnog davanja višekratnih doza emtricitabina 20 bolesnika inficiranih HIV-om, u 24-satnom intervalu doziranja vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,8 ± 0,7 µg/ml (srednja vrijednost ± SD) (39 % CV), C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) i AUC 10,0 ± 3,1 µg•h/ml (31 %).

Nakon peroralne primjene jedne doze 245 mg tenofovirdizoproksila natašte bolesnicima inficiranima virusom HIV-1, maksimalne koncentracije tenofovira postignute su unutar jednog sata, a vrijednosti C_{max} i AUC (srednja vrijednost ± SD) (% CV) iznosile su 296 ± 90 ng/ml (30 %), odnosno 2287 ± 685 ng•h/ml (30 %). Peroralna bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25 %.

Učinak hrane

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije istraživan uz prisutnost hrane.

Primjena kapsula efavirenza uz obrok s velikom količinom masnoće povećala je srednju vrijednost AUC i C_{max} efavirenza za 28 %, odnosno 79 %, u usporedbi s davanjem natašte. U usporedbi s davanjem natašte, doziranje tenofovirdizoproksila i emtricitabina u kombinaciji s obrokom s velikom količinom masnoće ili laganim obrokom povećalo je srednju vrijednost AUC-a tenofovira za 43,6 % odnosno 40,5 % i vrijednost C_{max} tenofovira za 16 % odnosno 13,5 %, bez utjecaja na izloženost emtricitabinu.

Preporučuje se uzimanje efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenzu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Predviđa se izloženost tenofoviru (AUC) približno 30 % manja nakon uzimanja efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.1).

Distribucija

Efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja (> 99%) na proteine ljudske plazme, pretežno na albumin. *In vitro* vezivanje emtricitabina na proteine ljudske plazme je < 4 % i neovisno je o koncentracijama u rasponu od 0,02 do 200 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije emtricitabina bio je približno 1,4 l/kg. Nakon peroralne primjene, emtricitabin je bio široko distribuiran cijelim tijelom. Srednja vrijednost omjera koncentracija u plazmi naspram krvi bila je približno 1,0 a srednja vrijednost omjera koncentracija u spermi naspram plazme bila je približno 4,0.

In vitro vezivanje tenofovira na proteine ljudske plazme ili seruma je < 0,7 %, odnosno 7,2 %, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije tenofovira bio je približno 800 ml/kg. Nakon peroralne primjene, tenofovir je bio široko distribuiran cijelim tijelom.

Biotransformacija

Ispitivanja na ljudima i *in vitro* ispitivanja uz korištenje ljudskih jetrenih mikrosoma pokazala su da se efavirenz pretežno metabolizira CYP sustavom, i to u hidroksilirane metabolite s naknadnom glukoronizacijom tih hidroksiliranih metabolita. Ti su metaboliti u osnovi neaktivni protiv virusa HIV-1. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izozimi odgovorni za metabolizam efavirenza te da oni inhibiraju CYP izozime 2C9, 2C19 i 3A4. U ispitivanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo u koncentracijama koje su bile značajno više od klinički postignutih.

Plazmatska izloženost efavirenzu može biti povećana kod bolesnika s homozigotskom genskom inačicom G516T izozima CYP2B6. Kliničke implikacije takve veze nisu poznati, međutim ne može se isključiti potencijal za povećanu učestalost i težinu nuspojava povezanih s efavirenzom.

Pokazalo se da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, što dovodi do indukcije njegovog vlastitog metabolizma, što može biti klinički važno u nekih bolesnika. U neinficiranih dobrovoljaca više doza od 200 do 400 mg po danu tijekom 10 dana rezultiralo je manjom akumulacijom lijeka od predviđenog (manja za 22 do 42 %) i kraćim poluvijekom od 40 do 55 sati (poluvijek jedne doze 52 do 76 sati). Također se pokazalo da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (supstratu UGT1A1) smanjena je u prisutnosti efavirenza (vidjeti dio 4.5, tablica 1). Iako podaci *in vitro* pokazuju da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje kontradiktorna izvješća kako o povećanoj, tako i o smanjenoj izloženosti supstratima ovih enzima kad se primjenjuju istovremeno s efavirenzom *in vivo*. Neto učinak istovremene primjene nije jasan.

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolne skupine, pri čemu nastaju diastereomeri 3'-sulfoksida (približno 9 % doze) i konjugaciju s glukoronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukoronid (približno 4 % doze). *In vitro* ispitivanja pokazala su da ni tenofovirdizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP enzime. Ni emtricitabin niti tenofovir nisu inhibirali *in vitro* metabolizam lijekova koji se biotransformiraju pomoću bilo kojeg od važnijih CYP izoformi u ljudi. Isto tako, ni emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukorinil-transferazu, enzim odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dug poluvijek od najmanje 52 sata nakon primjene pojedinačnih doza (pogledajte i podatke iz istraživanja bioekvivalencije opisane iznad) te 40 do 55 sati nakon primjene višekratnih doza. Približno 14 do 34% radioaktivno označene doze efavirenza izolirano je u mokraći, a manje od 1% doze izlučeno je mokraćom u obliku nepromijenjenog efavirenza.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je približno 10 sati. Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati. Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70-80% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Prividni klirens tenofovira je u prosjeku iznosio oko 307 ml/min. Procijenjeno je da je bubrežni klirens oko 210 ml/min, što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob
Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja efavirenza, emtricitabina ili tenofovira u starijih bolesnika (starijih od 65 godina).

Spol
Farmakokinetike emtricitabina i tenofovira slične su u bolesnika muškog i ženskog spola. Ograničeni podaci ukazuju da je u žena možda prisutna veća izloženost efavirenzu, ali ne čini se da u žena postoji manja tolerancija na efavirenz.

Etnička pripadnost
Ograničeni podaci ukazuju da je u bolesnika s područja Azije i pacifičkog otočja možda prisutna veća izloženost efavirenzu, ali ne čini se da u tih bolesnika postoji manja tolerancija na efavirenz.

Pedijatrijska populacija
Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na dojenčadi i djeci mlađoj od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila nakon njihove istovremene primjene kao zasebnih farmaceutskih oblika ili davanja u obliku efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije istraživana u bolesnika inficiranim virusom HIV-a s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza pojedinačnih preparata od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofovirdizoproksila kod bolesnika koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različiti stupanj oštećenja funkcije bubrega. Stupanj oštećenja funkcije bubrega definiran je prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija bubrega kada je klirens kreatinina > 80 ml/min; blago oštećenje uz klirens kreatinina = 50 – 79 ml/min; umjereno oštećenje uz klirens kreatinina = 30 – 49 ml/min i teško oštećenje uz klirens kreatinina = 10 – 29 ml/min).

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 (25%) µg•h/ml u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml i 34 (6%) µg•h/ml, u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti tenofoviru porasla s 2185 (12%) ng•h/ml u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml i 15 985 (45%) ng•h/ml, u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD, end-stage renal disease) koji trebaju hemodijalizu, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala tijekom 72 sata na 53 (19 %) µg•h/ml emtricitabina, a tijekom 48 sati na 42 857 (29 %) ng•h/ml tenofovira.

Farmakokinetika efavirenza nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, budući da se manje od 1% doze efavirenza eliminira mokraćom u nepromijenjenom obliku, očekuje se da će utjecaj oštećene bubrežne funkcije na izloženost efavirenzu biti minimalan.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne preporučuje se za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije ispitana u bolesnika inficiranih virusom HIV-a s oštećenjem funkcije jetre. Potrebna je pažnja u slučaju davanja efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smije se davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju efavirenza s jednokratkom dozom, poluvrijeme je udvostručeno u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C Child-Pugh-Turcotte), što ukazuje na potencijal puno višeg stupnja akumulacije. U ispitivanju efavirenza s primjenom višestrukih doza nisu utvrđeni značajni učinci na farmakokinetiku efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (stadij A Child-Pugh-Turcotte) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema dovoljno dostupnih podataka za utvrđivanje utječe li umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre (stadij B ili C Child-Pugh-Turcotte) na farmakokinetiku efavirenza.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika koji nisu zaraženi virusom HBV-a, a koji imaju različiti stupanj hepatalne insuficijencije. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba inficiranih virusom HBV-a bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u HIV-om zaraženih bolesnika.

Jednokratna doza od 245 mg tenofovirdizoproksila dana je bolesnicima koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različit stupanj oštećenja funkcije jetre prema klasifikaciji CPT. Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu tenofovirdizoproksila.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Efavirenz: Neklinička ispitivanja sigurnosti efavirenza ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Bilijarna hiperplazija uočena je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na majmunima vrste cynomolgus kojima je ≥ 1 godine davan efavirenz u dozama uz koje je postignuta približno 2 puta viša srednja vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu. Bilijarna hiperplazija povukla se nakon prestanka davanja doza. U štakora je uočena bilijarna fibroza. Kod nekih majmuna koji su primali efavirenz ≥ 1 godinu opažene su prolazne konvulzije u slučaju davanja doza uz koje je dosegnuta 4 do 13 puta veća vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu.

Na temelju uobičajenih analiza genotoksičnosti efavirenz nije pokazao mutageno niti klastogeno djelovanje. Ispitivanja kancerogenosti pokazala su veću incidencija tumora na jetri i plućima u ženskih miševa, ali ne i u muških miševa. Nije poznat mehanizam formiranja tumora niti potencijalan značaj za čovjeka. Istraživanja kancerogenosti u muških miševa te muških i ženskih štakora bila su negativna.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su povećanu resorpciju zametaka u štakora. Nisu uočene malformacije zametaka u štakora i kunića koji su primali efavirenz. Međutim, malformacije su uočene u 3 od 20 zametaka/novorođenčadi majmuna vrste cynomolgus koji su primali efavirenz u dozama uz koje su postignute koncentracije plazme efavirenza slične onima kod ljudi. Na jednom zametku uočena je anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, na drugom zametku uočena je mikrooftalmija, a na trećem rascijepljeno nepce.

Emtricitabin: Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Tenofovirdizoproksil: Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije tenofovirdizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višim ili jednakim kliničkim razinama izloženosti te s mogućim značajem za kliničku upotrebu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti te smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (kod štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladih zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koje je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdane rezultate u jednom soju upotrijebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (UDS, engl. *urine drug test*; test lijekova u urinu) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleus testu *in vivo* na koštanoj srži miševa.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila: Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog mjeseca ili manje s kombinacijom tih dvaju sastojaka nisu ustanovila egzacerbaciju toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima provedenim sa svakom komponentom lijeka odvojeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
hidroksipropilceluloza
djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
natrijev metabisulfit (E223)

laktoza hidrat
crveni željezov oksid (E172)

Film ovojnica

žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
makrogol
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.
Bočice sa 30 tableta: Upotrijebiti u roku od 60 dana od otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim polipropilenskim zatvaračem ili polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s aluminijskim pokrovom i sredstvom za sušenje s oznakom „NE GUTATI”.

Veličina pakiranja: 30, 90 filmom obloženih tableta
Veličina višestrukog pakiranja: 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta

OPA/Al/PE/HDPE/Al blister pakiranje koje sadrži 30 i 90 tableta.
OPA/Al/PE/HDPE/Al perforirano blister pakiranje s jediničnom dozom koje sadrži 30 x 1, 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. rujna 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA KUTIJI I BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadržava i: natrijev metabisulfit i laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

[samo na vanjskom pakiranju]

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Bočice sa 30 tableta :Nakon otvaranja iskoristiti u roku od 60 dana.

<samo za kutiju sa 30 tableta>
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

[samo na vanjskom pakiranju]

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

[samo na vanjskom pakiranju]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA BOCE (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadržava i: natrijev metabisulfit i laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Nakon otvaranja iskoristiti u roku od 60 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1222/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTRAŠNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA BOCE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadržava i: natrijev metabisulfit i laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

Dijelovi višestrukog pakiranja ne smiju se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Nakon otvaranja iskoristiti u roku od 60 dana.

Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1222/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (ZA BLISTER)

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadržava i: natrijev metabisulfit i laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
90 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1222/004 30 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1222/005 90 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1222/006 30 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/17/1222/007 90 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan
3. Kako uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan i za što se koristi

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadržava tri djelatne tvari koje se koriste za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV):

- efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne tranksriptaze (NNRTI)
- emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- tenofovirdizoproksil je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI)

Te su djelatne tvari poznate i kao antiretrovirusni lijekovi, a svaka od njih djeluje na način da inhibira enzim (reverznu transkriptazu) koji je nužan za umnožavanje virusa.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan namijenjen je za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) odraslih osoba u dobi od 18 godina i više koje su prethodno bile liječene drugim antiretrovirusnim lijekovima i njihova je infekcija virusom HIV-1 pod kontrolom najmanje tri mjeseca. Bolesnici ne smiju imati neuspjeh u prethodnom liječenju infekcije virusom HIV-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Nemojte uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

- **ako ste alergični** na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- **ako bolujete od teške bolesti jetre.**

- **ako imate bolest srca, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala, zbog čega ste izloženi visokom riziku od teških problema sa srčanim ritmom (*torsade de pointes*)**

- ako je bilo koji član Vaše obitelji (roditelji ili njihovi roditelji, braća ili sestre) iznenada umro uslijed srčanih problema ili je rođen sa srčanim problemom

- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi kao što je kalij ili magnezij

- **ako trenutno uzimate** bilo koji od sljedećih lijekova (pogledajte također *Drugi lijekovi i Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan*):
    - **astemizol ili terfenadin** (koriste se za liječenje peludne groznice i drugih alergija)
    - **bepridil** (koristi se za liječenje bolesti srca)
    - **cisaprid** (koristi se za liječenje žgaravice)
    - **elbasvir/grazoprevir** (koristi se za liječenje hepatitisa C)
    - **ergot alkaloidi** (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (koriste se za liječenje migrena i klasterskih glavobolja)
    - **midazolam ili triazolam** (koriste se za lakše spavanje)
    - **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (koristi se za liječenje određenih mentalnih stanja)
    - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe)
    - **vorikonazol** (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
    - **flekainid, metoprolol** (koristi se za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja)
    - **određene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazol)
    - lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol
    - određene lijekove za liječenje malarije
    - **metadon** (koristi se za liječenje ovisnosti o opioidima).

Uzimate li bilo koji od tih lijekova, bez odlaganja to recite svojem liječniku. Uzimanje tih lijekova zajedno s lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može uzrokovati ozbiljne ili po život opasne nuspojave ili onemogućiti pravilno djelovanje tih lijekova.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

- Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a.

- Tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan morate biti pod nadzorom liječnika.

- **Obavijestite svog liječnika:**

    - **ako uzimate druge lijekove** koji sadržavaju efavirenz, emtricitabin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralafenamid, lamivudin ili adefovirdipivoksil. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ne smije se uzimati zajedno s bilo kojim od tih lijekova.

    - **ako imate ili ste imali bolest bubrega** ili su testovi ukazivali na probleme s bubrezima. Uzimanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ne preporučuje se ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega.

    - Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može negativno utjecati na bubrege. Prije početka liječenja liječnik će možda zatražiti krvne pretrage da bi

ocijenio rad bubrega. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada Vaših bubrega.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan obično ne uzima s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege (pogledajte *Drugi lijekovi i Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će jednom tjedno pratiti funkciju Vaših bubrega.

- ako imate srčani poremećaj, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala.

- **ako ste nekada imali mentalnu bolest,** uključujući depresiju, ili ovisnost o drogama ili alkoholu. Odmah se obratite liječniku osjetite li depresiju, ako razmišljate o samoubojstvu ili imate neobične misli (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*).

- **ako ste nekada imali konvulzije (grčeve ili epileptične napadaje)** ili ste liječeni antikonvulzivima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Uzimate li bilo koji od tih lijekova, Vaš liječnik mora provjeriti razinu antikonvulziva u Vašoj krvi da bi se osiguralo da se ona nije promijenila zbog uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan. Liječnik će Vam možda propisati drugi antikonvulziv.

- **ako ste nekada imali bolest jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe kombiniranim antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većemu riziku od teških i potencijalno smrtonosnih problema s jetrom. Liječnik može zatražiti krvne pretrage da bi provjerio koliko dobro Vaša jetra radi ili Vam može propisati drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan** (pogledajte iznad u dijelu 2, *Nemojte uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan*).

  Ako ste zaraženi hepatitisom B, liječnik će pažljivo razmisliti o najboljem režimu liječenja za Vas. Tenofovirdizoproksil i emtricitabin, dvije od djelatnih tvari koje sadržava lijek Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, pokazuju određenu aktivnost protiv virusa hepatitisa B, iako emtricitabin nije odobren za liječenje infekcije hepatitisa B. Vaši simptomi hepatitisa možda će se pogoršati nakon prekida uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan. Liječnik može u pravilnim intervalima tražiti krvne pretrage da bi provjerio koliko dobro Vaša jetra radi (pogledajte dio 3, *Ako prestanete uzimati lijek Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan*).

- Bez obzira jeste li ili niste do sada imali bolesti jetre, liječnik će razmotriti potrebu za redovitim krvnim pretragama da bi se utvrdilo kako Vaša jetra radi.

- **Ako ste stariji od 65 godina.** Provedena su ispitivanja na premalom broju bolesnika starijih od 65 godina. Ako ste stariji od 65 godina, a propisan Vam je Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.

- **Nakon što započnete s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, pazite na sljedeće:**

    - **pojava omaglice, otežanog spavanja, omamljenosti, problema u koncentraciji ili nenormalnih snova.** Te nuspojave mogu se pojaviti u prvih 1 ili 2 dana liječenja, a obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.

    - **bilo kakvi znakovi osipa na koži.** Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može uzrokovati pojavu osipa. Primijetite li bilo kakve znakove teškog osipa s mjehurima ili povišenom temperaturom, odmah prestanite s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan i obratite se svojem liječniku. Ako ste imali osip tijekom uzimanja drugog NNRTI lijeka, kod Vas postoji veći rizik od pojave osipa tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

    - **bilo kakvi znakovi upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom infekcijom virusom HIV-a (SIDA) i oportunističkim infekcijama u dosadašnjem tijeku bolesti mogu se ubrzo nakon početka liječenja infekcije virusom HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija. Vjeruje se da je uzrok tih simptoma poboljšanje imunološkog odaziva tijela koje tijelu omogućava da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez pojave očitih simptoma. Ako opazite bilo koji od simptoma infekcije, odmah o tome obavijestite liječnika.

      Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, obavijestite svog liječnika odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

- **Razgovarajte sa svojim liječnikom ako bolujete od osteoporoze, imate prijelom kostiju u povijesti bolesti ili ako imate tegobe s kostima.**

    - **tegobe s kostima.** U nekih se bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može razviti koštana bolest koja se naziva osteonekrozom (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom dovoda krvi u kost). Između ostalih, neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite liječnika.

      Tegobe s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i katkada završe prijelomima) mogu se također pojaviti zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte dio 4 *Moguće nuspojave*). Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u kostima ili prijelome kostiju.

      Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici bili liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

      Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

Djeca i adolescenti

- **Nemojte davati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan djeci ni adolescentima** mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan u djece i adolescenata nije ispitana.

Drugi lijekovi i Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ne smije se uzimati zajedno s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni pod *Nemojte uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan*, na početku dijela 2. Među njima su neki uobičajeni lijekovi i neki biljni pripravci (uključujući gospinu travu) koji mogu uzrokovati ozbiljne interakcije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Također, Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ne smije se uzimati s drugim lijekovima koji sadržavaju efavirenz (osim ako Vam je to preporučio liječnik), emtricitabin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralafenamid, lamivudin ili adefovirdipivoksil.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove koji bi mogli naškoditi Vašim bubrezima. Neki primjeri:
- aminoglikozidi, vankomicin (lijekovi za bakterijske infekcije)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (lijekovi za virusne infekcije)
- amfotericin B, pentamidin (lijekovi za gljivične infekcije)
- interleukin-2 (za liječenje raka)
- nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može imati interakcije s drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što je ekstrakt Ginkgo biloba. Kao rezultat toga može doći do utjecaja na količine lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan i drugih lijekova u Vašoj krvi. To može spriječiti pravilno djelovanje lijekova ili učiniti nuspojave težima. U nekim slučajevima liječnik treba prilagoditi dozu lijeka ili provjeriti njegovu razinu u krvi. **Važno je da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**

- **Lijekovi koji sadržavaju didanozin (za liječenje infekcije HIV-om):** Uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan s drugim antivirusnim lijekovima koji sadržavaju didanozin može Vam se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada uzrokuju smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadržavaju tenofovirdizoproksil i didanozin. Liječnik će pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti lijekovima koji sadržavaju kombinaciju tenofovira i didanozina.

- **Drugi lijekovi za liječenje infekcije HIV-om:** Sljedeći inhibitori proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ili atazanavir ojačan ritonavirom ili sakvinavir. Vaš će liječnik možda razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka ili mijenjanje doze inhibitora proteaze. Također, obavijestite liječnika ako uzimate maravirok.

- **Lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** elbasvir/grazoprevir, glekaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.

- **Lijekovi koji se koriste za snižavanje razine masnoća u krvi (poznati i pod nazivom statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će provjeravati razine kolesterola u Vašoj krvi i prema potrebi razmotriti mijenjanje doze statina.

- **Lijekovi koji se koriste za liječenje konvulzija/epileptičnih napadaja (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može smanjiti koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti koncentraciju efavirenza, jedne od komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti uvođenje drugog antikonvulziva.

- **Lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija,** uključujući tuberkulozu i infekciju bakterijama skupine mycobacterium avium complex koja je povezana sa SIDA-om: klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik će možda morati razmotriti mijenjanje doze ili uvođenje drugog antibiotika. Osim toga, liječnik će možda razmotriti i davanje dodatne doze efavirenza za liječenje Vaše infekcije HIV-om.

- **Lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotici):** itrakonazol ili pozakonazol. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može smanjiti količinu itrakonazola ili posakonazola u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti uvođenje drugog antimikotika.

- **Lijekovi koji se koriste za liječenje malarije:** atovakvon/progvanil ili artemeter/lumefantrin. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može smanjiti količinu atovakvona/progvanila ili artemetera/lumefantrina u krvi.

- **Prazikvantel**, lijek koji se koristi za liječenje infekcija parazitskim crvima.

- **Hormonalni kontraceptivi, kao što su pilule protiv začeća, kontraceptivi koji se primjenjuju injiciranjem (na primjer, Depo-Provera), ili kontraceptivni implantati (na primjer, Implanon):** Morate koristiti i pouzdanu metodu barijerne kontracepcije (pogledajte *Trudnoća i dojenje*). Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može smanjiti učinkovitost hormonalnih kontraceptiva. Zabilježeni su slučajevi trudnoća u žena koje su uzimale efavirenz, komponentu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, a istovremeno su koristile i kontraceptivni implantat, iako nije ustanovljeno da je terapija efavirenzom uzrokovala neučinkovitost kontraceptiva.

- **Sertralin,** lijek koji se koristi za liječenje depresije; liječnik će možda morati promijeniti dozu sertralina.

- **Metamizol,** lijek koji se koristi za liječenje boli i vrućice.

- **Bupropion,** lijek koji se koristi za liječenje depresije ili kao pomoć za prestanak pušenja: liječnik će možda morati promijeniti dozu bupropiona.

- **Diltiazem i slični lijekovi (poznati pod nazivom blokatori kalcijevih kanala):** Kada započnete s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, liječnik će možda morati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.

- **Lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa (poznati i pod nazivom imunosupresivi),** kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus. Kada započnete ili prestanete s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, liječnik će pomno nadzirati razine imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagoditi njihove doze.

- **Varfarin ili acenokumarol** (lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi): liječnik će možda morati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.

- **Ekstrakt Ginkgo biloba** (biljni pripravak).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene ne bi smjele zanijeti tijekom liječenja lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ni 12 tjedana nakon prekida liječenja. Vaš će liječnik prije početka liječenja lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan možda zatražiti da obavite test trudnoće da bi se osiguralo da niste trudni.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, trebate koristiti pouzdan oblik barijerne kontracepcije (primjerice, kondom) u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije, uključujući oralne (pilula) i druge hormonalne kontraceptive (na primjer, implantati, injekcije). Efavirenz, jedna od djelatnih komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, može se zadržati u krvi određeno vrijeme nakon prekida liječenja. Iz tog razloga trebate nastaviti s poduzimanjem gore navedenih mjera kontracepcije 12 tjedana nakon prestanka s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

Bez odlaganja obavijestite liječnika ako ste trudni ili namjeravate zanijeti. Ako ste trudni, Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan smijete uzimati isključivo ako Vi i Vaš liječnik odlučite da je njezino uzimanje nužno.

U nerođenih životinja i djece žena koje su tijekom trudnoće uzimale efavirenz zabilježeni su ozbiljni defekti tijekom trudnoće.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Ako ste Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj Vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan. Sastojci lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan mogu se prenijeti majčinim mlijekom i ozbiljno naštetiti Vašem djetetu.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može uzrokovati omaglicu, manjak koncentracije i omamljenost. Osjećate li te simptome, nemojte voziti niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadrži natrij i laktozu
Ovaj lijek sadržava 7,5 mg natrijeva metabisulfita po tableti, što u rijetkim slučajevima može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam. Sadržava manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, što znači da je u biti „bez natrija”. Svaka tableta sadržava i 105,5 mg laktoze po tableti. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:
Jedna tableta dnevno, primijenjena kroz usta. Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan treba se uzimati na prazan želudac (stanje koje se obično definira kao 1 sat prije ili 2 sata nakon jela), po mogućnosti prije spavanja. To može smanjiti negativan utjecaj nekih nuspojava (na primjer, omaglice, omamljenosti). Progutajte cijelu tabletu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan s vodom.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan mora se uzimati svaki dan.

Ako Vaš liječnik odluči da je potrebno prekinuti uzimanje neke od komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, možda ćete dobiti odvojeno efavirenz, emtricitabin i/ili tenofovirdizoproksil ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

Ako uzmete više lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan nego što ste trebali
Ako ste slučajno uzeli previše tableta lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava povezanih s ovim lijekom (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Zatražite savjet od liječnika ili najbliže hitne medicinske službe. Ponesite sa sobom pakiranje s tabletama, tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

Ako ipak propustite uzeti jednu dozu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, a to ste primijetili prije nego je proteklo 12 sati od vremena kada ga obično uzimate, uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.

Ako je ionako skoro vrijeme da uzmete sljedeću dozu (preostalo je manje od 12 sati), nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte, pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako ste povratili tabletu (unutar 1 sata nakon što ste uzeli Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan), uzmite još jednu tabletu. Nemojte čekati da stigne vrijeme za uzimanje sljedeće tablete. Još jednu tabletu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sat nakon uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

Ako prestanete uzimati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Nemojte prestati s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan bez razgovora sa svojim liječnikom. Prestanak uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan može ozbiljno ugroziti Vašu reakciju na buduće liječenje. Ako ste prestali s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, razgovarajte s liječnikom prije nego počnete ponovno uzimati tablete lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan. Ako ste imali problema ili je potrebno prilagođavanje Vaše doze, liječnik će možda razmotriti zasebno davanje komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

Kada se Vaša zaliha lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan približi kraju, nabavite novu količinu od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer se količina virusa može početi

povećavati čak i ako prestanete uzimati lijek samo nakratko. Virus tada može postati otporniji na liječenje.

Ako imate i HIV infekciju i hepatitis B, jako je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. U nekih su bolesnika krvne pretrage ili simptomi ukazivali da se stanje hepatitisa pogoršalo nakon prestanka uzimanja emtricitabina ili tenofovirdizoproksila (dva od tri sastojka lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan). Ako prestajete s uzimanjem lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, Vaš će liječnik možda preporučiti nastavak liječenja hepatitisa B. Možda će do 4 mjeseca nakon prestanka liječenja biti potrebne krvne pretrage da bi se provjerilo kako radi Vaša jetra. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

Liječnika odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš će liječnik izvršiti pretrage za te promjene.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Laktacidoza** (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi) je rijetka (može se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može biti smrtonosna. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
  - duboko, brzo disanje
  - omamljenost
  - mučnina, povraćanje i bol u želucu.

Mislite li da možda imate laktacidozu, odmah se obratite liječniku.

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može uzrokovati teške reakcije na koži (Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pogledajte dio 2)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- srdito ponašanje, samoubilačke misli, neobične misli, paranoja, nemogućnost jasnog razmišljanja, promjene raspoloženja, osoba čuje ili vidi stvari koje nisu stvarne (halucinacije), pokušaji samoubojstva, promjena osobnosti (psihoza), katatonija (stanje u kojem se bolesnik tijekom određenog razdoblja ne kreće niti govori)
- bol u trbuhu prouzrokovana upalom gušterače
- zaboravljivost, zbunjenost, grčenje (epileptični napadaji), nekoherentan govor, tremor (drhtanje)
- žutilo kože i očiju, svrbež ili bolovi u trbuhu uzrokovani upalom jetre
- oštećenje bubrežnih kanalića

Psihijatrijske nuspojave osim onih navedenih iznad uključuju deluzije (lažna uvjerenja) i neurozu. Neki su bolesnici počinili samoubojstvo. Ti se problemi češće javljaju u osoba koje već ranije imale mentalnu bolest. Osjetite li te simptome, bez odlaganja obavijestite svojeg liječnika.

Nuspojave na jetri: ako ste inficirani i virusom hepatitisa B, nakon prekida liječenja može doći do pogoršanja hepatitisa (pogledajte dio 3).

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- zatajenje jetre koje u nekim slučajevima može dovesti do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva dogodilo se kod bolesnika koji su imali postojeću bolest jetre, ali postoji i nekoliko slučajeva kod bolesnika bez postojeće bolesti jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi
- bolovi u leđima prouzročeni problemima s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega. Liječnik će Vam možda napraviti krvne pretrage da provjeri rade li bubrezi ispravno.
- omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedične prijelome) do kojeg može doći uslijed oštećenja stanica bubrežnih kanalića
- masna jetra

Mislite li da imate bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obratite se svojem liječniku.

Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 bolesnika):

- omaglica, glavobolja, proljev, mučnina, povraćanje
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije
- osjećaj slabosti

Pretrage mogu također pokazati:
- smanjene razine fosfata u krvi
- povećane razine kreatin kinaze u krvi koje mogu dovesti do bolova u mišićima i slabosti

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 bolesnika):

- alergijske reakcije
- poremećaji koordinacije i ravnoteže
- osjećaj brige ili depresije
- otežano spavanje, abnormalni snovi, poteškoće u koncentraciji, omamljenost
- bol, bol u trbuhu
- problemi s probavom koji dovode do slabog osjećanja nakon obroka, osjećaj napuhnutosti, vjetrovi (flatulencija)
- gubitak apetita
- umor
- svrbež
- promjene boje kože, uključujući mjestimično tamnjenje kože koje često započinje na šakama i tabanima
- gubitak koštane mase

Pretrage mogu također pokazati:
- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- poteškoće s jetrom ili gušteračom
- povišene trigliceride (masne kiseline), bilirubin ili šećer u krvi

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- propadanje mišića, bolovi u mišićima ili slabost mišića
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- osjećaj vrtoglavice ili naginjanja (vertigo), zviždanje, zvonjava ili drugi stalan zvuk u ušima
- zamućen vid
- trnci
- povećanje dojki u muškaraca
- smanjen spolni nagon
- navale crvenila
- suha usta
- povećani apetit

Pretrage mogu također pokazati:
- smanjenu razinu kalija u krvi
- povećanu razinu kreatinina u krvi
- proteine u mokraći
- povećan kolesterol u krvi

Propadanje mišića, omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedičnim prijelomima), bolovi u mišićima, slabost mišića i smanjenje kalija ili fosfata u krvi može nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- osip na koži koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunce

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP”.
Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočice sa 30 tableta: Na oznaci i/ili kutiji na za to predviđeno mjesto upišite datum na koji je boca otvorena. Upotrijebiti u roku od 60 dana od prvog otvaranja.

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadrži

- Djelatne tvari su efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil. Jedna filmom obložena tableta lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadržava 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku maleata).
- Drugi sastojci filmom obložene tablete su umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev metabisulfit (E223), laktoza hidrat i crveni željezov oksid (E172).
- Ovaj lijek sadržava natrijev metabisulfit (E223) i laktozu. Pogledajte dio 2.
- Drugi sastojci film-ovojnice tablete su žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), makrogol, poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171).

Kako Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan izgleda i sadržaj pakiranja
Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan filmom obložene tablete ružičaste su tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom „M" na jednoj strani i „TME" na drugoj strani.

Lijek je dostupan u plastičnim bocama sa sredstvom za sušenje s oznakom „NE GUTATI" i 30 ili 90 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima s 90 filmom obloženih tableta u 3 boce od kojih svaka sadrži po 30 filmom obloženih tableta.

Lijek je dostupan u blister pakiranjima s 30 i 90 tableta i u perforiranim blister pakiranjima s jediničnom dozom koja sadrže 30 x 1 i 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.