I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg efavirenzt, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (maleát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

7,5 mg nátrium-metabiszulfitot és 105,5 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, metszett élű, hozzávetőlegesen 21 mm × 11 mm nagyságú filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „M”, másik oldalán mélynyomású „TME” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombinációja, ami az 1-es humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött, a jelenlegi kombinált antiretrovirális kezelésük során több mint három hónapon keresztül < 50 kópia/ml HIV1 RNS-szintnek megfelelő vírusszuppressziót elért, 18 éves és idősebb felnőttek kezelésére javallott. Az első antiretrovirális kezelési protokoll megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy a betegnél nem lépett fel virológiai hatástalanság bármilyen előzőleg alkalmazott antiretrovirális kezeléssel szemben, és nem hordoz olyan mutációkat tartalmazó vírustörzseket, amelyek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan három komponense közül bármelyikkel szemben jelentős rezisztenciát mutatnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil előnyös hatása elsősorban egy klinikai vizsgálat 48 hetes adatai alapján volt kimutatható, amelyben a kombinált antiretrovirális kezelés során stabil vírusszuppressziót elért betegeket állítottak át efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra (lásd 5.1 pont). A kezelés szempontjából naiv vagy előzőleg széleskörűen kezelt betegekkel kapcsolatban efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal végzett klinikai vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre adat.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális szer együttes alkalmazását támogató adat nem áll rendelkezésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Felnőttek
Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan javasolt dózisa napi egy tabletta, szájon át szedve.

Ha egy beteg elfelejt bevenni egy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-dózist, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, a lehető leghamarabb vegye be az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant, és folytassa a szokásos adagolást. Ha a beteg elfelejt bevenni egy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-dózist, több mint 12 óra telt el a megszokott időpont óta, és már majdnem elérkezett a következő dózis bevételének ideje, ne vegye be a kihagyott dózist, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bevételét követő 1 órán belül a beteg hányt, be kell venni egy másik tablettát. Ha a beteg az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges másik dózist bevennie.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant üres gyomorra ajánlott bevenni, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások gyakoriságát növelheti (lásd 4.4 és 4.8 pont). Tekintettel az idegrendszeri mellékhatásokra, az efavirenz tolerálhatóságának javítása érdekében a gyógyszer lefekvés előtti bevétele ajánlott (lásd 4.8 pont).

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan üres gyomorra történő bevétele mellett megfigyelt tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz, mint ha a tenofovir-dizoproxilt különálló készítményként, étellel együtt vennénk be (lásd 5.2 pont). A farmakokinetikai expozíció csökkenésének klinikai értelmezéséhez nem állnak rendelkezésre adatok. Vírusszupprimált betegeknél e csökkenés klinikai relevanciája várhatóan csekély (lásd 5.1 pont).

Ahol az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan valamely hatóanyaga miatt indokolttá válik a kezelés megszakítása, vagy ahol dózismódosításra van szükség, az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil különálló készítmények formájában elérhető. E gyógyszerekkel kapcsolatos további tájékoztatás az egyes alkalmazási előírásokban található.

Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylannel történő kezelést megszakítják, figyelembe kell venni az efavirenz hosszú felezési idejét (lásd 5.2 pont) és a tenofovir, valamint az emtricitabin hosszú intracelluláris felezési idejét. Mivel az egyes betegek esetében ezen paraméterek eltérőek lehetnek, valamint az esetleges rezisztencia kialakulásának esélye miatt be kell tartani a HIV kezelésére vonatkozó irányelveket és mérlegelni kell a kezelés megszakításának indokait.

Dózismódosítás
Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant rifampicinnel adják együtt legalább 50 kg testsúlyú betegnek, további 200 mg/nap (összesen 800 mg) efavirenz alkalmazása megfontolható (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek
Idős betegeknél az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás
Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan középsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance (CrCl) < 50 ml/min) betegek számára nem javasolt. A középsúlyos vagy

súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil adagolási időközét módosítani kell, mely a kombinált tablettával nem teljesíthető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás
Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az enyhe májbetegségben szenvedő betegek (Child–Pugh–Turcotte [CPT], A stádium) az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan általánosan javasolt dózisával kezelhetők (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). A betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani a mellékhatások – elsősorban az efavirenzhez köthető idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Ha az egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis súlyosbodásának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők
Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tablettát vízzel egészben kell lenyelni, naponta egyszer.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (CPT, C stádium) (lásd 5.2 pont).

Terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs-alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metilergonovin) való együttes alkalmazás. Az efavirenz P450 citokróm (CYP) 3A4 iránti versengése a metabolizmus gátlását eredményezheti, és súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (például szívritmuszavarok, hosszan tartó szedáció vagy légzésdepresszió) kialakulásának lehetőségéhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Elbaszvirral/grazoprevirrel való együttes alkalmazás az elbaszvir és a grazoprevir plazmakoncentrációjának várható jelentős csökkenése miatt. Ez a hatás a CYP3A4 vagy a P-gp efavirenz általi indukciójának tulajdonítható, és az elbaszvir/grazoprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti (lásd 4.5 pont).

Vorikonazollal való együttes alkalmazás. Az efavirenz jelentősen csökkenti a vorikonazol plazmakoncentrációját, míg a vorikonazol szintén jelentősen megemeli az efavirenz plazmakoncentrációját. Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fix dózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható (lásd 4.5 pont).

Közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel való együttes alkalmazás esetén fennáll annak a kockázata, hogy ezáltal csökken az efavirenz plazmakoncentrációja és klinikai hatása (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás a következő betegek esetében:
- hirtelen halál vagy a QTc-intervallum veleszületett megnyúlása a családi anamnézisben, illetve olyan klinikai állapotok, amelyek ismerten megnyújtják a QTc-intervallumot;
- tünetekkel járó szívritmuszavar az anamnézisben, vagy klinikailag jelentős bradycardia, illetve csökkent balkamrai ejektiós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség;
- súlyos elektrolitegyensúly-zavar, pl. hypokalaemia vagy hypomagnesemia.

Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismerten megnyújtják a QTc-intervallumot (proarrhythmiát).
Ezek közé a gyógyszerek közé tartoznak:

- IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok;
- neuroleptikumok, antidepresszánsok;
- bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek;
- bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol);
- ciszaprid;
- flekainid;
- bizonyos malériaellenes gyógyszerek;
- metadon (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombináció, nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek azonos hatóanyagokat (emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxilt) tartalmaznak. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együttesen efavirenztartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinnal (lásd 4.5 pont). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szufuszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása nem ajánlott, mivel efavirenzzel együttes alkalmazás után a velpataszvir és voxilaprevir plazmakoncentráció csökkenése várható, ami a szofoszbuvir/ velpataszvir vagy szufuszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir terápiás hatásának csökkenéséhez vezetett (lásd 4.5 pont).

Nincs adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságáról és hatásosságáról egyéb antiretrovirális készítményekkel történő együttes alkalmazás esetén.

A ginkgo biloba-kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Átállás proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésről

A jelenleg rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra történő átállítás a terápiás válasz csökkenéséhez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell a virális terhelés fokozódását és mellékhatásokat, mivel az efavirenz biztonsági profilja különbözik a proteázgátlókétól.

Opportunista fertőzések

Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésben, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában részt vevő betegeknél továbbra is fennállhat az opportunista fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó szövődmények kialakulásának veszélye, ezért ezeket a betegeket – a HIV-vel összefüggésbe hozható betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak – szigorú klinikai felügyelet alatt kell tartania.

A táplálék hatása

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil táplálékkal történő bevétele fokozhatja az efavirenz-expozíciót (lásd 5.2 pont) és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.8 pont). Ajánlott az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil üres gyomorra, lehetőleg lefekvéskor való bevétele.

Májkárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát jelentős májkárosodásban szenvedő betegekben ez idáig még nem igazolták (lásd 5.2 pont). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és középsúlyos májkárosodásban szenvedők számára nem javasolt. Mivel az efavirenz főként a CYP-rendszeren keresztül metabolizálódik, enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani az efavirenzzel összefüggő mellékhatások – különösen az idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében. A májkárosodás bizonyos időközönként történő értékelése érdekében laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.2 pont).

A már fennálló májkárosodás – beleértve az idült aktív hepatitist – esetén a kombinált antiretrovirális kezelés (CART) során megnövekedett gyakorisággal fordul elő májfunkció-rendellenesség, így e betegek szokásos gyakorlat szerinti megfigyelése javasolt. Azon betegek esetében, akik májkárosodása bizonyítottan súlyosbodik, vagy akiknél a szérumtranszamináz-enzimek aktivitása tartósan a normál tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutat, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-terápia folytatásának előnyeit a jelentős mértékű májtoxicitás lehetséges kockázataival összevetve kell mérlegelni. Az ilyen betegek esetében fontolóra kell venni a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

Azon betegek esetében, akik egyéb, májtoxicitással összefüggésbe hozható gyógyszereket szednek, ajánlatos a májenzimeket is monitorozni.

Májat érintő események
A forgalomba hozatalt követően májelégtelenség előfordulásáról számoltak be olyan betegeknél, akiknek nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb, azonosítható rizikótényezőjük (lásd 4.8 pont). A májenzimszintek monitorozását előzetesen fennálló májműködési zavar vagy egyéb rizikótényező jelenlététől függetlenül minden beteg esetében mérlegelni kell.

Egyidejű HIV- és hepatitis B- (HBV) vagy C-vírus- (HCV) fertőzésben szenvedő betegek
Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek, akik CART-ot kapnak, fokozottan veszélyeztetettek súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű hepatikus mellékhatások kialakulása szempontjából.

A hepatitis B-vírussal és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének optimális kezelése érdekében az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális útmutatásokat.

Amennyiben egyidejűleg hepatitis B és C elleni antivirális kezelés is alkalmazásra kerül, kérjük, kövesse az illető gyógyszerek alkalmazási előírásait.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil gyógyszerbiztonsági jellemzőit és hatásosságát mindeddig nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzés kezelésével kapcsolatban. Farmakodinámiás vizsgálatokban az emtricitabin és a tenofovir, külön-külön és kombinálva egyaránt, aktívnak mutatkozott a HBV-vel szemben (lásd 5.1 pont). Korlátozott klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil, a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia részeként, HBV-ellenes aktivitást mutat. Egyidejűleg HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésének felfüggesztése a hepatitis súlyos, akut fellángolásaival járhat. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést abbahagyó, egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben is szenvedő betegek állapotát az

efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés befejezése után legalább négy hónapon át figyelemmel kell követni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Megfelelő esetben a hepatitis B-terápia újrakezdése indokolt. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrózisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem ajánlott, mivel a hepatitis kezelést követő fellángolása hepaticus dekompenzációhoz vezethet.

QTc-intervallum-megnyúlás

Efavirenz alkalmazása esetén QTc-intervallum-megnyúlást észleltek (lásd 4.5 és 5.1 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a Torsade de Pointes fokozott kockázata áll fenn, vagy akiknél olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyeknél ismert a Torsade de Pointes kockázata, vegye fontolóra Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil helyett alternatív készítmények alkalmazását.

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. Úgy tűnik, hogy a kórtörténetben szereplő pszichiátriai rendellenességek fokozzák a súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázatát. Különösen a korábban depresszióban szenvedőknél nőtt meg a súlyos depresszió gyakorisága. A forgalomba hozatalt követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket és pszichózisszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben olyan tüneteket észlelnek, mint a súlyos depresszió, pszichózis vagy öngyilkossági gondolatok, azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Az orvos értékeli, hogy fennáll-e annak a lehetősége, hogy a tünetek az efavirenz alkalmazása miatt léptek fel, és amennyiben igen, eldönti, hogy a terápia folytatásának kockázata meghaladja-e a terápia várható hasznát (lásd 4.8 pont).

Idegrendszeri tünetek

Klinikai vizsgálatok során a napi 600 mg efavirenzzel kezelt betegeknél gyakran jelentették a következő (és egyéb) mellékhatásokat: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrálóképesség zavara és rossz álmok. Az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal végzett klinikai vizsgálatok során szédülést figyeltek meg. Az emtricitabinnal végzett klinikai vizsgálatok során fejfájást is jelentettek (lásd 4.8 pont). Az efavirenzzel összefüggő idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia 1–2. napján jelentkeznek és 2–4 héten belül általában megszűnnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ezek a gyakori tünetek jelentkezésük után a terápia folytatásával valószínűleg javulni fognak és nem vonják magukkal a kevésbé gyakori pszichiátriai tünetek felléptét.

Görcsrohamok

Az efavirenz alkalmazása során ritka esetekben görcsöket figyeltek meg, általában olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében ismert görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó antikonvulzív gyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerkölcsönhatási vizsgálat során a karbamazepin és az efavirenz együttes alkalmazásakor a karbamazepin plazmakoncentrációja csökkent (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében görcsroham szerepel, minden esetben óvatosan kell eljárni a kezelés során.

Vesekárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) betegeknek nem javasolt. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil dózismódosítására van szükség, melyet a kombinált tablettával nem lehet elérni (lásd 4.2 és 5.2 pontok). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nefrotoxikus gyógyszerekkel történő együttes vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása kerülendő. Ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a nefrotoxikus hatóanyag (pl. aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2) egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Tenofovir-dizoproxillal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-vel együtt alkalmazzák.

A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatininszintről, hypophosphataemiáról és proximalis tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint) monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, három havi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodott vagy vesekárosodás által veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Ha bármelyik, efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kezelt beteg szérum foszfátszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance < 50 ml/percnél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációs készítmény és az egyes hatóanyagok adagolási intervalluma nem módosítható, olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke 50 ml/perc alá, vagy a szérum foszfátszintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést meg kell szakítani. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés alkalmazásának megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg. Ahol az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil valamely hatóanyaga miatt indokolttá válik a kezelés megszakítása, vagy ahol dózismódosításra van szükség, az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítmények formájában elérhető.

Csontra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximalis renalis tubulopathiához olyan csontrendellenességek társulhatnak, mint az osteomalacia, amely tartósan fennálló vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amely ritkán csonttöréshez járulhat hozzá (lásd 4.8 pont).

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg tenofovir dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollos, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél. A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteázinhibitort tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont állapotára és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, osteoporosisos betegeknél, illetve akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel, vagy azt kimutatják, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Bőrkiütés

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyes összetevőivel folytatott klinikai vizsgálatokban enyhe, középsúlyos bőrkiütés jelentkezéséről számoltak be, amely a terápia folytatásakor rendszerint megszűnik. A megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javíthatja a kezelés

tolerálhatóságát, és gyorsíthatja a kiütés megszűnését. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál észleltek hólyagképződéssel, váladékozással kísért hámleválással vagy fekélyképződéssel járó súlyos kiütést (lásd 4.8 pont). Az erythema multiforme vagy a Stevens-Johnson szindróma előfordulási gyakorisága hozzávetőlegesen 0,1%-osnak bizonyult. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél hólyagképződéssel, hámlással, nyálkahártya-elváltozásokkal vagy lázzal együtt súlyos kiütés alakul ki. Az efavirenzzel szerzett tapasztalatok korlátozottak az olyan betegeknél, akiknél abbahagyták a más nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI) osztályba tartozó antiretrovirális szerek alkalmazását. Nem javasolt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása az olyan betegeknél, akiknél egy, az NNRTI-csoportba tartozó gyógyszer alkalmazása életveszélyes bőrreakciót (pl. Stevens–Johnson-szindrómát) váltott ki.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefüggethetnek a betegség kontrollálásával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció in utero expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematologiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitisz) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

HIV-1-mutációkat hordozó betegek

Kerülendő az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan betegeknél, akiknél K65R, M184V/I vagy K103N mutációt hordozó HIV-1 jelent meg (lásd 4.1 és 5.1 pontok).

Idősek

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve veseműködés, ezért az idős betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

A készítmény dózisonként 7,5 mg nátrium-metabiszulfitot tartalmaz, amely ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat és bronchospasmust okozhat.

Ez a gyógyszer 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

Ez a gyógyszer 105,5 mg laktózt is tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, ezen összetevők bármelyikénél megfigyelt interakció az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan alkalmazása során is előfordulhat Interakciós vizsgálatokat ezen hatóanyagokkal csak felnőttek körében végeztek.

Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombináció, nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil hatóanyagot tartalmaznak. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együttesen efavirenztartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinnal. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az efavirenz egy *in vivo* CYP3A4-, CYP2B6- és UGT1A1-induktor. Az ezen enzimek szubsztrátumát képező vegyületek csökkent plazmakoncentrációkat mutathatnak, ha efavirenzzel együtt alkalmazzák azokat. Az efavirenz a CYP2C19- és a CYP2C9-induktora lehet, viszont *in vitro* gátlás is megfigyelhető volt, és az ezen enzimek szubsztrátumaival való együttes alkalmazás nettó hatása nem egyértelmű (lásd 5.2 pont).

A metamizol metabolizáló enzimeket indukálhat, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is. A metamizol együttes alkalmazása efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal csökkentheti ezeknek a gyógyszerekenek a plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti ezeknek a gyógyszereknek a klinikai hatásosságát. Ezért a metamizol efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Az efavirenz-expozíció fokozódhat olyan gyógyszerekkel (pl.: ritonavirrel) vagy étellel (pl.: grépfrútlé) együttesen adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását. Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövénykészítmények (például: ginkgo biloba-kivonatok és közönséges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közönséges

orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A ginkgo biloba-kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

In vitro és klinikai farmakokinetikai kölcsönhatási vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil más gyógyszerekkel együtt érintő CYP-közvetített kölcsönhatások lehetősége csekély.

A kannabinoidteszttel való kölcsönhatás

Az efavirenz nem kötődik a kannabinoidreceptorokhoz. Az efavirenzt kapó, nem fertőzött és HIV-fertőzött betegeknél a vizeletből végzett kannabinoidteszt esetében álpozitív eredményekről számoltak be bizonyos szűrővizsgálatoknál. Ezekben az esetekben javasolt egy sokkal specifikusabb módszerrel, például gázkromatográfiás/tömegspektrometriás módszerrel, megerősítő vizsgálatot végezni.

Az együttes alkalmazás ellenjavallatai

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együtt adni terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs-alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metilergonovin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Elbaszvir/grazoprevir: Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása elbaszvirral/grazoprevirrel ellenjavallt, mert az az elbaszvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Vorikonazol: Az efavirenz szokásos dózisainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennélfogva a vorikonazolt és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt együttesen nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum): Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil orbáncfűvel vagy orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az efavirenz plazmaszintje csökkenthető az orbáncfű egyidejű használatával, a gyógyszert metabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék orbáncfű általi indukciója miatt. Ha a beteg orbáncfüvet szed, hagyja abba az alkalmazását, majd ellenőrizzék a vírus szintjét, valamint lehetőség szerint az efavirenz szintjét is. Az efavirenz szintje emelkedhet az orbáncfű használatának megszakítása után. Az orbáncfű indukciós hatása a kezelés félbeszakítása után még legalább 2 hétig fennállhat (lásd 4.3 pont).

QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek: Az Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása a QTc-intervallumot ismerten megnyújtó, és esetlegTorsade de Pointes-hez vezető gyógyszerekkel kontraindikált. Ezen gyógyszerek a következők: IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok, neuroleptikumok, antidepresszánsok, bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek, bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos malériaellenes gyógyszerek és metadon (lásd 4.3 pont).

Az együttes alkalmazás nem javasolt

Atazanavir/ritonavir: Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kombinációban alkalmazott atazanavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. Emiatt az atazanavir/ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 1. táblázat).

Didanozin: Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil didanozinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 1. táblázat).

Szofoszbuvir/velpataszvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir: Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/ együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

Praziquantel: az efavirenz fokozza a praziquantel metabolizmusát a májban, így a praziquantel plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése miatt fennáll a sikertelen kezelés kockázata, ezért az efavirenz és a praziquantel együttes alkalmazása nem javasolt. Amennyiben ezen kombináció alkalmazása szükséges, a praziquantel dózisának növelése megfontolandó.

A vesén keresztül kiválasztódó gyógyszerek: Mivel az emtricitabin és tenofovir elsősorban a vesén keresztül választódik ki, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása a vesefunkció csökkenését előidéző gyógyszerekkel, illetve az aktív tubuláris szekréció útján történő kiválasztódásért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nefrotoxikus gyógyszerekkel történő együttes vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása kerülendő. Néhány példa – a teljesség igénye nélkül –: aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Egyéb interakciók

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil, illetve egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat a lenti 1. táblázat sorolja fel. (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; a napi kétszeri dózist „b.i.d.”, a napi egyszeri dózist „q.d.” és a 8 óránkénti egyszeri dózist „q8h” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidenciaintervallum zárójelben került feltüntetésre.

1. táblázat: Interakciók az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyes összetevői és egyéb gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére		
Proteázinhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) A tenofovir atazanavirral/ritonavirral való együttes alkalmazása megnövekedett tenofovir-expozícióhoz vezetett. A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek között a vesebetegségek kialakulását.	Az atazanavir/ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% – ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 – ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 – ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10% – ↑ 26%) C_{max}: ↔*/ ** (↓ 5% – ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/ ** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4 indukció). *Az esti atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d.-vel összehasonlítva, efavirenz nélkül. Az atazanavir C_{min} csökkenése negatívan befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. **korábbi összehasonlításon alapul. Az efavirenz atazanavir/ritonavirral történő együttes adása nem javasolt.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) *az ajánlott dózisoknál kevesebb; hasonló eredmények várhatók az ajánlott dózisoknál.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4 indukció) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4 gátlás)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil 800/100 mg darunavirral/ritonavirral kombinálva naponta egyszer szuboptimális darunavir C_{min}-hez vezethet. Ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombináltan alkalmazható darunavirral/ritonavirral, a darunavir/ritonavir 600/100 mg napi kétszeri adagolást kell alkalmazni. A darunavir/ritonavir óvatosan alkalmazandó az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillel kombinálva. Lásd a ritonavir sort alább. A vesefunkció monitorozása szükséges lehet, különösen társult szisztémás vagy vesebetegségben szenvedő vagy nephrotoxikus szereket szedő betegek esetén.
Darunavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) *az ajánlott dózisnál kevesebb	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	
Darunavir/ ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták. Az eltérő eliminációs utak alapján nem várható interakció.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Fozamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a fozamprenavir/ritonavir együttesen adható dózismódosítás nélkül. Lásd a ritonavir sort alább.
Fozamprenavir/ritonavir/emtricitabine	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fozamprenavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Az indinavir-expozíció hasonló csökkenése volt megfigyelhető az indinavir 1000 mg q8h és az efavirenz 600 mg q.d. együttes adása esetén. (CYP3A4 indukció). Az efavirenz és alacsony dózisú ritonavir proteázgátlóval történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kombinációban alkalmazott indinavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A csökkent indinavirkoncentráció klinikai jelentősége nem ismert, az efavirenzt (az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevőjét) és indinavirt egyaránt tartalmazó azonban adagolási séma kiválasztásakor mindig figyelembe kell venni a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatás mértékét.
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/tenofovir-dizoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Lopinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (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 – ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66) A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek között vesebetegségek kialakulását.	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kombinációban alkalmazott lopinavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. Az lopinavir/ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása nem javasolt.
Lopinavir/ritonavir lágy kapszulák vagy belsőleges oldat/efavirenz	A lopinavir-expozíció jelentős csökkenése, ami szükségessé teszi a lopinavir/ritonavir dózisának módosítását. Efavirenzzel és két nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóval kombinációban adva a napi kétszeri 533/133 mg lopinavir/ritonavir (lágy kapszula) hasonló lopinavir plazmakoncentrációt eredményezett, mint az efavirenz nélkül naponta kétszer adott 400/100 mg lopinavir/indinavir (korábbi adat).	
Lopinavir/ritonavir tabletták/efavirenz (400/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/ 125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinavir koncentráció: ↓ 30 – 40% Lopinavir koncentráció: hasonló, mint a naponta kétszer, efavirenz nélkül szedendő lopinavir/ritonavir 400/100 mg esetében. A lopinavir/ritonavir dózis módosítása szükséges efavirenzzel való együttes adás esetén. Az efavirenz és alacsony dózisú ritonavir proteázgátlóval történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabine	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC reggel: ↑ 18%* (↑ 6 – ↑ 33) AUC este: ↔ C_{max} reggel: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C_{max} este: ↔ C_{min} reggel: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) C_{min} este: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21%* (↑ 10 – ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) (a CYP közvetítette oxidatív metabolizmus gátlása) Amikor 500 mg-os vagy 600 mg-os dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirenzzel alkalmazták, a kombináció nem volt jól tolerálható (például szédülés, hányinger, paraesthesia, valamint a májenzimszintek emelkedése fordult elő). Nincs elegendő adat az efavirenz kis dózisú ritonavirral (100 mg, napi egyszer vagy kétszer) történő alkalmazásának tolerálhatóságára vonatkozóan.	A 600 mg-os dózisban alkalmazott ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttadása nem javallt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alacsony dózisú ritonavirral történő alkalmazása esetén, figyelembe kell venni annak a lehetőségét, hogy az efavirenzzel kapcsolatos nemkívánatos események incidenciája növekedhet a lehetséges farmakodinámiás interakció miatt.
Ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szakvinavir/ritonavir/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az efavirenz és alacsony dózisú ritonavir proteázgátlóval történő együttadását lásd a fenti, ritonavirról szóló pontban.	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kombinációban alkalmazott szakvinavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A szakvinavir/ritonavir és az
Szakvinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Nem jelentkezett klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció a tenofovir-dizoproxil és a ritonavirral erősített szakvinavir együttes adásakor.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Szakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása nem javasolt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szakvinavirral, mint egyedüli proteázinhibitorral történő együttes alkalmazása nem javasolt.
CCR5 antagonista		
Maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maravirok: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Az efavirenz koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirokot tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazási előírását.
Maravirok/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Maravirok: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ A tenofovir koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	
Maravirok/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Integráz strand transzfer inhibitor		
Raltegravir/efavirenz (400 mg egyszeri dózis/–)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a raltegravir együttesen adható dózismódosítás nélkül.
Raltegravir/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./−)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Raltegravir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
NRTI-k és NNRTI-k		
NRTI-k/efavirenz	Az efavirenz és más NRTI-k közötti specifikus kölcsönhatásokat – a lamivudin, zidovudin és tenofovir-dizoproxil kivételével – nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem találtak, és ilyenek nem várhatók, mivel az NRTI-k más reakcióúton metabolizálódnak, mint az efavirenz, ezért nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenének, mint az efavirenz.	A lamivudin és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevője, az emtricitabin, közötti hasonlóság miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható egyidejűleg a lamivudinnal (lásd 4.4 pont).
NNRTI-k/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Mivel hatásosság és biztonságosság szempontjából két NNRTI használata sem bizonyult előnyösnek, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és egyéb NNRTI együttadása nem javasolt.
Didanozin/tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40–60%-os fokozódáshoz vezet.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt.
Didanozin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Didanozin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Antivirális szerek hepatitis C kezelésére		
Elbaszvir/Grazoprevir + **Efavirenz**	Elbaszvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4- vagy P-gp-indukció – az elbasvirra gyakorolt hatás) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4- vagy P-gp-indukció – a grazoprevirre gyakorolt hatás) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása elbaszvirral/grazoprevirrel ellenjavallt, mert az az elbaszvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet. Ez a hatás az elbaszvir/grazoprevir plazmakoncentrációja jelentős csökkenésének tulajdonítható, amit a CYP3A4- vagy a P-gp-indukció okoz. További információkat lásd az elbaszvir/grazoprevir alkalmazási előírásában.
Glecaprevir/Pibrentaszvir/Efavirenz	*Várható:* Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	A glecaprevir/pibrentaszvir és az efavirenz, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevőjének egyidejű alkalmazása mellett a glecaprevir és pibrentaszvir plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható, ez pedig a terápiás hatás csökkenéséhez vezet. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil glecaprevirrel/pibrentaszvirrel való együttes adása nem ajánlott. További információkért olvassa el a glecaprevir és pibrentaszvir alkalmazási előírását.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Ledipaszvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipaszvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24) Szofoszbuvir: 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 – ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovirexpozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 – ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 – ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 – ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 – ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 – ↑ 143)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofosbuvir/velapataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása várhatóan csökkenti a velpataszvir és a voxilaprevir plazmakoncentrációját. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szofoszbuvirral/velpataszvirral vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Az interakciókat csak szofoszbuvirral/velpataszvirrel vizsgáltak. *Várható:* Voxilaprevir	
Szofoszbuvir: (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 – ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C_{min}: ↔	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir dózismódosítás nélkül együtt adható.
Antibiotikumok		
Klaritromicin/efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 – ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 – ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 – ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz és klaritromicin kombinációjával kezelt nem fertőzött önkéntesek 46%-ánál alakult ki bőrkiütés.	A klaritromicin plazmaszintjeiben bekövetkezett jelen változások klinikai jelentősége nem ismert. A klaritromicin helyett alternatív készítmények alkalmazását (pl.: azitromicin) lehet fontolóra venni. Egyéb makrolid antibiotikumok, például eritromicin efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttadását nem vizsgálták.
Klaritromicin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Klaritromicin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Mycobacterium-ellenes készítmények		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4 indukció)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes adás esetén a rifabutin napi dózisát 50%-kal emelni kell. Azokban az esetekben, amikor az adagolási séma szerint a rifabutint heti 2–3 alkalommal adják efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kombinációban, a rifabutin dózisát meg lehet kétszerezni. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont).
Rifabutin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Rifabutin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4 és CYP2B6 indukció)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a rifampicin legalább 50 kg testsúlyú betegeknél történő együttes szedése esetén további 200 mg/napi (összesen 800 mg) efavirenz biztosíthatja a rifampicin nélkül szedett napi 600 mg efavirenz-dózishoz hasonló
Rifampicin/tenofovir-dizoproxil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Rifampicin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	expozíciót. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes adáskor a rifampicin dózisának korrekcióját nem javasolják.
Gombaellenes készítmények		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (az itrakonazol-koncentráció csökkenése: CYP3A4 indukció) Hidroxi-itrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 – ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kombinációban alkalmazott itrakonazol esetében nem adható meg javasolt dózis, megfontolandó az egyéb gombaellenes kezelés alkalmazása.
Itrakonazol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Itrakonazol/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pozakonazol/efavirenz (−/400 mg q.d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G indukció)	A pozakonazol és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a beteg számára várható előny meghaladja a kockázatot.
Pozakonazol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pozakonazol/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (az oxidatív metabolizmus kompetitív gátlása) Az efavirenz szokásos dózisainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).	Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennélfogva a vorikonazolt és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt együttesen nem szabad alkalmazni.
Vorikonazol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vorikonazol/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Malária elleni szerek		
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tabletta, egyenként 4 tablettából álló 6 dózis 3 napon keresztül/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Dihidro-artemizinin (aktív metabolit): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az artemeter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációja a malária elleni hatékonyság csökkenését eredményezheti, óvatosan kell eljárni az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és az artemeter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Artemeter/lumefantrin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atovakon és proguanil-hidroklorid/efavirenz (250/100 mg egyszeri dózis/600 mg q.d.)	Atovakon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C_{max}: ↔	Atovakon/proguanil efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő egyidejű alkalmazása kerülendő.
Atovakon és proguanil-hidroklorid/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Atovakon és proguanil-hidroklorid/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIKONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 – ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 – ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 – ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 – ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 – ↓ 53) (a karbamazepinkoncentráció csökkenése: CYP3A4 indukció; az efavirenzkoncentráció csökkenése: CYP3A4 és CYP2B6 indukció) Az efavirenz vagy a karbamazepin nagyobb dózisainak együttes alkalmazását nem vizsgálták.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil karbamazepinnel történő együttes alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlást nem lehet megállapítani. Mérlegelni kell egy alternatív antikonvulzív kezelés alkalmazását. A karbamazepin plazmaszintet időszakosan monitorozni kell.
Karbamazepin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Karbamazepin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fenitoin, fenobarbitál és egyéb olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai	Az interakciót efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal nem vizsgálták. Efavirenzzel együtt adva a fenitoin, fenobarbitál és más olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai esetében fennáll a plazmakoncentráció csökkenésének vagy növekedésének lehetősége.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil olyan antikonvulzív készítménnyel történő együttadásakor, mely a CYP izozim szubsztrátja, az antikonvulzív készítmény rendszeres monitorozása szükséges.
Valproinsav/efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős hatás az efavirenz farmakokinetikájára. A korlátozott mennyiségű adat alapján nincs klinikailag jelentős hatás a valproinsav farmakokinetikájára.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a valproinsav együttesen adható dózismódosítás nélkül. A betegeket a rohamok korlátozása érdekében monitorozni kell.
Valproinsav/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Valproinsav/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel a vigabatrin és a gabapentin kizárólagosan a vizelettel, változatlan formában választódnak ki, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenének, mint az efavirenz.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a vigabatrin vagy gabapentin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vigabatrin/tenofovir-dizoproxil Gabapentin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A warfarin vagy acenokumarol plazmakoncentrációját és hatásait az efavirenz potenciálisan növelheti vagy csökkentheti.	Szükséges lehet a warfarin vagy acenokumarol dózis módosítása az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazás esetén.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI-k)		
Szertralin/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Szertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4 indukció)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttadáskor a szertralin dózisát a klinikai válasz függvényében kell emelni.
Szertralin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szertralin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a paroxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Paroxetin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Paroxetin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fluoxetin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Mivel a fluoxetin a paroxetinéhez hasonló metabolikus profillal – vagyis erős CYP2D6-gátló hatással – rendelkezik, a fluoxetin esetében sem várható interakció.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a fluoxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Fluoxetin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fluoxetin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Norepinefrin és dopamin reuptake inhibitor		
Bupropion/efavirenz [150 mg egyszeri dózis (fenntartott kibocsátás)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 47) Hidroxi-bupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 indukálás)	A bupropiondózis növekedését a klinikai reakcióval kell irányítani, de a bupropion maximálisan ajánlott dózisát túllépni tilos. Dózismódosítás nem szükséges az efavirenzhez.
Bupropion/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Bupropion/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kalciumcsatorna-blokkolók		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75) Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz farmakokinetikai jellemzőinek enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttadáskor a diltiazem dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását).
Diltiazem/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Diltiazem/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Verapamil, felodipin, nifedipin és nikardipin	Az interakciót efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal nem vizsgálták. Amikor az efavirenzt olyan kalciumcsatorna-blokkolóval alkalmazzák együtt, mely a CYP3A4 enzim szubsztrátja, fennáll annak a lehetősége, hogy a kalciumcsatorna-blokkoló plazmakoncentrációja lecsökken.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttadáskor a kalciumcsatorna-blokkoló dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalciumcsatorna-blokkoló alkalmazási előírását).
LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG CoA-reduktázinhibitorok		
Atorvasztatin/efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26) 2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23) 4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51) Összes aktív HMG CoA-reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)	A koleszterin szintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet az atorvasztatin dózis módosítására az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását).
Atorvasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atorvasztatin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pravasztatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravasztatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)	A koleszterin szintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a pravasztatin dózis módosítására az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén (lásd a pravasztatin alkalmazási előírását).
Pravasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pravasztatin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Szimvasztatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Összes aktív HMG CoA-reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz atorvasztatinnal, pravasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő együttadása nem befolyásolta az efavirenz AUC vagy C_{max} értékeit.	A koleszterin szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a szimvasztatin dózis módosítása az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazása esetén (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását).
Szimvasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szimvasztatin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Rozuvasztatin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A rozuvasztatin főleg a széklettel kerül kiválasztásra változatlan formában, így az efavirenzzel interakció nem várható.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a rozuvasztatin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Rozuvasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Rozuvasztatin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Orális: Etinil-ösztradiol+norgesztimát/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinil-ösztradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 – ↓ 25) Norelgesztromin (aktív metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 – ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 – ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgesztrel (aktív metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 – ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 – ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 – ↓ 90) (metabolizmus indukciója) Efavirenz: nincs klinikailag jelentős interakció. Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Etinil-ösztradiol/tenofovir-dizoproxil (−/245 mg q.d.)	Etinil-ösztradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgesztimát/etinil-ösztradiol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Injekció: Depo-medroxiprogeszteron-acetát (DMPA)/efavirenz (150 mg im. egyszeri dózis DMPA)	Egy 3 hónapos gyógyszerkölcsönhatási vizsgálat során nem találtak szignifikáns különbséget az MPA farmakokinetikájának paramétereiben az efavirenzt tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesülő és az antiretrovirális kezelésben nem részesülő betegek körében. Hasonló eredményeket találtak más kutatók is, habár a második vizsgálat során a plazma MPA-szintek nagyobb különbségeket mutattak. Mindkét vizsgálat során az efavirenzt és DMPA-t kapó betegek plazma progeszteronszintje alacsony maradt, ami konzisztens az ovuláció szuppressziójával.	A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat miatt a hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
DMPA/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
DMPA/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Implantátum: Etonogesztrel/efavirenz	Az etonogesztrel csökkent expozíciója várható (CYP3A4 indukció). A forgalomba hozatalt követően esetenként az etonogesztrellel történő fogamzásgátlás hatástalanságát jelentették efavirenzt szedő betegek esetén.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Etonogesztrel/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Etonogesztrel/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	**A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások** **Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll** **(mechanizmus)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (például ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz)/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. ↓ immunszuppresszáns-expozíció várható (CYP3A4 indukció). Ezeknek az immunszuppresszánsoknak várhatóan nincs hatása az efavirenz expozíciójára.	Szükségessé válhat az immunszuppresszánsok dózismódosítása. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése vagy leállítása után legalább két héten át javasolt gondosan monitorozni az immunszuppresszáns koncentrációját (a stabil koncentráció eléréséig).
Takrolimusz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimusz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovir-dizoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
ÓPIÁTOK		
Metadon/efavirenz (35 – 100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4 indukció) Egy HIV-fertőzött, iv. drogokat fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenz metadonnal történő együttes adása a metadon plazmaszintjének csökkenését, és ópiátelvonási tünetek megjelenését idézte elő. Az elvonási tünetek enyhítése érdekében a metadon dózisát átlagosan 22%-kal növelték.	Az Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil -val történő együttes alkalmazás kerülendő a QTC-intervallum megnyúlása miatt (lásd 4.3 pont).
Metadon/tenofovir-dizoproxil (40 – 110 mg q.d./ 2450 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Metadon/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	A buprenorfin-expozíció csökkenésének ellenére egy betegnél sem jelentkeztek megvonási tünetek. A buprenorfin dózismódosítása nem feltétlenül szükséges az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való együttes alkalmazás esetén.
Buprenorfin/naloxon/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Buprenorfin/naloxon/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

[1] A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

Egyéb gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Nem tapasztaltak klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatásokat efavirenz és azitromicin, cetirizin, fozamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudin, alumínium/magnézium-hidroxidot tartalmazó gyomorsavlekötők, famotidin vagy flukonazol együttes alkalmazásakor. Az efavirenz és egyéb azol gombaellenes szerek (pl.: ketokonazol) esetleges interakcióit nem vizsgálták.

Emtricitabin és sztavudin, zidovudin vagy famciklovir együttes alkalmazásakor nem tapasztaltak klinikailag jelentős kölcsönhatást. A tenofovir-dizoproxil és az emtricitabin vagy ribavirin együttes alkalmazása esetén klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatást nem tapasztaltak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők (lásd alább és 5.3 pont)

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt szedő nőknek el kell kerülniük a teherbe esést. A fogamzóképes nőkön terhességi tesztet kell elvégezni az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedése mellett minden esetben mechanikus fogamzásgátlást is kell alkalmazni az egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. a szájon át szedett vagy más hormonális fogamzásgátlók, lásd 4.5 pont) mellett. Az efavirenz hosszú felezési ideje miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedésének abbahagyását követő 12 hét során ajánlatos megfelelő fogamzásgátlást alkalmazni.

Terhesség

Efavirenz: A retrospektív bejelentésekben 7 esetben volt a velőcsőzáródási rendellenességnek megfelelő lelet, beleértve a meningomyelokelét is, ezeknél az eseteknél az anyák minden esetben

efavirenz-kezelést (fix kombinációs efavirenztartalmú tablettákat kivéve) kaptak a terhesség első trimesztere alatt. Kettő további olyan esetről (1 prospektív és 1 retrospektív) számoltak be az efavirenzet, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt fix kombinációban tartalmazó tabletta szedése kapcsán, amelyekben az események konzisztensek voltak a velőcsőzáródási rendellenességekkel. Nem állapítottak meg ok-okozati összefüggést ezen események és az efavirenz alkalmazása között, a nevező ismeretlen. Mivel a velőcsőzáródási rendellenességek a magzati fejlődés első 4 hetében alakulnak ki (ugyanis ez idő alatt záródik a velőcső), így azoknál a nőknél áll fenn potenciális kockázat, akik a terhesség első trimesztere alatt kapnak efavirenzt.

Egy nyilvántartás, amely a terhesség során végzett antiretrovirális kezeléseket összesíti (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR), 2013. júliusáig 904 olyan terhesség kimeneteléről tartalmaz prospektív jelentést, melyek során az efavirenzt az első trimeszterben alkalmazták egy antiretrovirális kezelés részeként, az említett számú terhesség során összesen 766 csecsemő született élve. Egy csecsemőnél számoltak be velőcsőzáródási rendellenességről, az egyéb születési rendellenességek gyakorisága és előfordulása hasonló volt a nem efavirenz-kezelést kapó és a HIV-negatív kontroll-csoportban lévő gyermekeknél tapasztaltakhoz. A velőcsőzáródási rendellenességek az átlagpopulációban 1000 élve született csecsemőből 0,5–1 esetben fordulnak elő.

Fejlődési rendellenességeket észleltek az efavirenzzel kezelt majmok magzatainál (lásd 5.3 pont).

Emtricitabin és tenofovir-dizoproxil: Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatív vagy fötális/neonatális toxicitást. Az emtricitabinnel és tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reproduktív toxicitást (lásd 5.3 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő kezelést.

Szoptatás

Kimutatták, hogy az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil humán alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazolták az efavirenz, emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt káros hatását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, azonban mind az efavirenz-, mind az emtricitabin- és a tenofovir-dizoproxil-kezelés során szédülés lépett fel. Az efavirenz ezenkívül ronthatja az összpontosítási képességet, és/vagy aluszékonyságot eredményezhet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha e tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az efavirenz, emtricitabin és tenovofir-dizoproxil kombinációját 460 betegen vizsgálták egyrészt a fix kombinációjú efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil tabletta formájában (AI266073 sz. vizsgálat), másrészt mint alkotórészterméket (GS-01-934 sz. vizsgálat). A mellékhatások általában megegyeztek azokkal, amelyeket a korábbi vizsgálatokban az egyes hatóanyagok esetében észleltek. A leggyakrabban jelentett mellékhatások lehetséges módon vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal az AI266073 sz. vizsgálat során, ahol a max. 48 héten át kezelt betegek között előfordultak pszichiátriai kórképek (16%), idegrendszeri betegségek (13%) és emésztőrendszeri tünetek (7%).

Súlyos bőrreakciókról, pl. Stevens–Johnson-szindrómáról és erythema multiforméról; neuropszichiátriai mellékhatásokról (közöttük súlyos depresszió, öngyilkosság eredetű halál, pszichózisszerű magatartás, görcsrohamok); súlyos, a májat érintő eseményekről, pancreatitisről és tejsavas acidózisról (ami néha halálos volt) számoltak be.

Ritkán beszámoltak vesekárosodásról, veseelégtelenségről vagy nem gyakran előforduló proximalis renalis tubulopathia eseményekről is (közöttük Fanconi-szindrómáról), melyek néha csont rendellenességekhez vezettek (ritkán törésekhez hozzájáruló módon). Ajánlatos figyelemmel kísérni a vesefunkciót azoknál a betegeknél, akik efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt kapnak (lásd 4.4 pont).

Egyidejűleg HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésének felfüggesztése a hepatitis súlyos, akut fellángolásaival járhat (lásd 4.4 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil étellel együtt történő bevétele növelheti az efavirenz-expozíciót és a mellékhatások gyakoriságának növekedését okozhatja (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kapcsolatos és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkotórészeinek antiretrovirális kombinációs kezelésekkel összefüggő klinikai vizsgálatok eredményeiből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján ismertek, s ezeket foglalja össze a lenti 2. táblázat szervrendszerek, abszolút gyakoriság és a mellékhatásokat kiváltó efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-összetevők szerint. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások a súlyosság csökkenésének sorrendjében szerepelnek. A gyakoriság meghatározásai: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő mellékhatások:
Az AI266073 sz. vizsgálat során (48 hét; n = 203) észlelt, a kezelés során megjelent mellékhatások, amelyek lehetséges vagy valószínű összefüggésben álltak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal, és amelyeket nem hoztak összefüggésbe az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyes hatóanyagaival, a következők voltak:

Gyakori: - anorexia

Nem gyakori:
- szájszárazság
- inkoherens beszéd
- fokozott étvágy
- csökkent libidó
- myalgia

2. táblázat: Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal társított mellékhatások azon efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-összetevő(k) szerint, mely(ek)nek a mellékhatások tulajdoníthatók

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovir-dizoproxil**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:			
Gyakori		neutropenia	
Nem gyakori		anaemia[1]	
Immunrendszeri betegségek és tünetek:			
Gyakori		allergiás reakció	
Nem gyakori	túlérzékenység		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:			
Nagyon gyakori			hypophosphataemia[2]
Gyakori	hypertriglyceridaemia[3]	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori	hypercholesterinaemia[3]		hypokalaemia[2]
Ritka			tejsavas acidózis
Pszichiátriai kórképek:			
Gyakori	depresszió (1,6%-a súlyos)[3], szorongás[3], szokatlan álmok[3], álmatlanság[3]	szokatlan álmok, álmatlanság	
Nem gyakori	öngyilkossági kísérlet[3], öngyilkossági gondolatok[3], pszichózis[3], mánia[3], paranoia[3], hallucináció[3], eufória[3], érzelmi labilitás[3], zavarodottság[3], agresszió[3], katatónia		
Ritka	befejezett öngyilkosság[3,4], téveszmék[3,4], neurózis[3,4]		
Idegrendszeri betegségek és tünetek:			
Nagyon gyakori		fejfájás	szédülés
Gyakori	cerebellaris koordinációs és egyensúlyi zavarok[3], aluszékonyság (2,0%)[3], fejfájás (5,7%)[3], figyelemzavar (3,6%)[3], szédülés (8,5%)[3]	szédülés	fejfájás
Nem gyakori	konvulzió[3], amnézia[3], rendellenes gondolkodás[3], ataxia[3], egyensúlyzavar[3], agitáció[3], reszketés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek:			
Nem gyakori	homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:			
Nem gyakori	tinnitus, vertigo		
Érbetegségek és tünetek:			
Nem gyakori	kipirulás		

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovir-dizoproxil**
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:			
Nagyon gyakori		hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, hányinger	emelkedett amilázszint, beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérum lipázszint, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia	hasi fájdalom, hasi distensio, flatulencia
Nem gyakori	pancreatitis		pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:			
Gyakori	emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT), emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz- (GGT) szint	emelkedett szérum-GOT-szint és/vagy emelkedett szérum-GPT-szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzaminázszintek
Nem gyakori	akut hepatitis		
Ritka	májelégtelenség[3,4]		steatosis hepatis, hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:			
Nagyon gyakori	kiütés (közepesen súlyos–súlyos, 11,6%; minden fokozat, 18%)[3]		kiütés
Gyakori	pruritus	vesiculobullusos kiütés, pustularis kiütés, maculopapulosus kiütés, kiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció)[1]	
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme[3], súlyos kiütés (< 1%)	angiooedema[4]	
Ritka	fotoallergiás dermatitis		angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:			
Nagyon gyakori		emelkedett kreatinkinázszint	
Gyakori			csontsűrűség-csökkenés
Nem gyakori			rhabdomyolysis[2], izomgyengeség[2]
Ritka			osteomalacia (csontfájdalommal és ritkán csonttöréssel jelentkezhet)[2,4], myopathia[2]

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovir-dizoproxil**
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:			
Nem gyakori		emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximalis renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)	
Ritka			veseelégtelenség (akut és krónikus), akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut interstitialis nephritist is)[4], nefrogén diabetes insipidus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:			
Nem gyakori	gynaecomastia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:			
Nagyon gyakori			fáradtság
Gyakori	kimerültség	fájdalom, fáradtság	

[1] Az anaemia gyakori, a bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) pedig nagyon gyakori volt, amikor az emtricitabint gyermekgyógyászati betegeknél alkalmazták.

[2] Ez a mellékhatás a proximalis renalis tubulopathia következményeként fordulhat elő. Amennyiben ez az állapot nem áll fenn, akkor ez a mellékhatás nincs ok-okozati összefüggésben a tenofovir-dizoproxillal.

[3] A további részleteket lásd a 4.8 pontban, a Kiválasztott mellékhatások leírása c. részben.

[4] Ezt a mellékhatást az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil esetében is a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során figyelték meg. A gyakorisági kategóriát a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt (n = 3969), vagy a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban emtricitabint kapó (n = 1563), illetve a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban és a kiterjesztett hozzáférésű programban részt vett tenofovir-dizoproxilt kapó (n = 7319) betegek létszáma alapján elvégzett statisztikai számítással határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Kiütés: Az efavirenz klinikai vizsgálataiban a kiütések rendszerint enyhe-középsúlyos maculopapulosus bőrkiütések voltak, melyek az efavirenzkezelés megkezdését követő két héten belül jelentkeztek. A legtöbb betegnél a kiütés az efavirenzkezelés folytatása esetén egy hónapon belül megszűnt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil adása folytatható azoknál a betegeknél, akiknél a terápiát kiütés miatt szakították félbe. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásának újrakezdésekor megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javasolt.

Pszichiátriai tünetek: Fokozott a 2. táblázat efavirenzre vonatkozó oszlopában feltüntetett, súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázata azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek.

Idegrendszeri tünetek: Idegrendszeri tünetek gyakoriak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevőjével, az efavirenzzel kapcsolatosan. Az efavirenz klinikai kontrollos vizsgálataiban a betegek 19%-a észlelt közepesen súlyos–súlyos (2% súlyos) idegrendszeri tüneteket, és a betegek 2%-a hagyta abba a kezelést ilyen tünetek miatt. Ezek rendszerint az efavirenzterápia első 1–2 napjában kezdődtek, és az első 2–4 hét után rendszerint megszűntek. Gyakrabban léphetnek fel, ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt étellel együtt veszik be, ami valószínűleg az efavirenz megnövekedett plazmaszintjeinek tulajdonítható (lásd 5.2 pont). Úgy tűnik, hogy a gyógyszer lefekvés előtti bevétele javítja a tünetek tolerálhatóságát (lásd 4.2 pont).

Efavirenz által okozott májelégtelenség: A forgalomba hozatalt követően bejelentett májelégtelenséget (olyan eseteket is beleértve, amikor a betegeknek nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb azonosítható rizikótényezőjük) olykor fulmináns lefolyás jellemezte, és néhány esetben májátültetésig vagy a beteg haláláig progrediált.

Vesekárosodás: Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vesekárosodást okozhat, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont, A biztonságossági profil összefoglalása). A proximalis renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis: A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben (CPT C osztály) (lásd 4.3 pont) szenvedő vagy más egyidejűleg alkalmazott, ismerten tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

Anyagcsere-paraméterek: Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitisz) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis: Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Tizennyolc évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre megfelelő biztonságossági adatok. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek: Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve veseműködés, ezért az idős betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden, enyhe vesekárosodásban szenvedő, efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kezelt betegnél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

HIV/HBV-vel vagy HCV-vel is fertőzött betegek: A GS-01-934 sz. vizsgálatban csak korlátozott számban voltak HBV (= 13), illetve HCV (n = 26) vírussal is fertőzött betegek. Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil mellékhatásprofilja HIV-vel és HBV-vel, illetve HIV-vel és HCV-vel egyaránt fertőzött betegek esetében hasonló volt ahhoz, amit a kizárólag HIV-fertőzött betegeknél

figyeltek meg. Ugyanakkor, amint az ebben a betegcsoportban várható volt, a GOT és a GPT növekedése sokkal gyakoribb volt, mint általában a HIV-fertőzött betegek esetében.

A hepatitis súlyosbodása a kezelés megszakítását követően: HBV-vel is fertőzött HIV-betegek esetében a kezelés megszakítását követően klinikailag és laboratóriumi vizsgálatokkal igazolható hepatitis alakulhat ki (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egyes betegek, akik véletlenül naponta kétszer 600 mg dózisban vették be az efavirenzt, az idegrendszeri tünetek fokozott jelentkezéséről számoltak be. Egy beteg önkéntelen izom-összehúzódásokat tapasztalt.

Túladagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az aktív szén esetleges alkalmazása elősegíti a fel nem szívódott efavirenz szervezetből való eltávolítását. Az efavirenz túladagolásának specifikus ellenszere nincs. Mivel az efavirenz erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentősebb mennyiséget el lehetne távolítani a vérből.

Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ez idáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vírusellenes szerek szisztémás alkalmazásra, vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR06.

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az efavirenz a HIV-1 nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlója (NNRTI). Az efavirenz a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem kompetitív inhibitora, és nem gátolja jelentős mértékben a humán immundeficienciavírus-s (HIV-2) RT-t, illetve a celluláris DNS-polimerázokat (α, β, γ vagy δ). Az emtricitabin citidin nukleozidanalóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovirrá alakul, amely az adenozin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja.

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimjei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálódva teljes mértékben foszforilálódhat. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

Kardiális elekrofiziológia

Az efavirenznek a QT-intervallum megnyúlására gyakorolt hatását pozitív és placebo-kontrollos, rögzített egyszekvenciájú 3-periódusos, háromkaros keresztezéses QT-vizsgálatban értékelték 58 egészséges, CYP2B6 polimorfizmussal rendelkező vizsgálati alanynál. Az efavirenz átlagos C_{max} értéke a CYP2B6 *6/*6 genotípusú betegeknél a 14 napon át alkalmazott 600 mg-os dózist követően 2,25-szöröse volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú betegek átlagos C_{max} értékének. Az efavirenz-koncentráció és a QTc-megnyúlás között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció-QTc üsszefüggés alapján az átlagos QTc-megnyúlás és a konfidencia intervallum 90%-os felső értéke 8,7 millimásodperc és 1,3 millimásodperc volt aCYP2B6*6/*6 genotípusú betegeknél a14 napon át alkalmazott napi 600 mg-os dózis esetén (lásd 4.5. pont).

In vitro vírusellenes aktivitás

Az efavirenz a legtöbb olyan izolátum ellen, amely nem a B kládba tartozik (A, AE, AG, C, D, F, G, J és N altípus) vírusellenes aktivitást mutatott, de az O-csoportba tartozó vírusok ellen csak csökkent vírusellenes aktivitással bírt. Az emtricitabin a HIV-1 A, B, C, D, E, F és G kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. A tenofovir a HIV-1 A, B, C, D, E, F, G és O kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. Mind az emtricitabin, mint a tenofovir vírustörzs-specifikus aktivitást mutatott a HIV-2-vel szemben és vírusellenes aktivitást fejtett ki a HBV-vel szemben.

In vitro antivirális aktivitást vizsgáló kombinált vizsgálatokban additív, illetve szinergista antivirális hatást figyeltek meg az efavirenz és az emtricitabin, az efavirenz és a tenofovir, illetve az emtricitabin és a tenofovir együttes adásakor.

Rezisztencia

Az efavirenz-rezisztencia *in vitro* sejttenyészetben meghatározható és egyszeres vagy többszörös HIV-1 RT aminosav-szubsztitúciót eredményez, beleértve az L100I, V108I, V179D és Y181C szubsztitúciókat. A K103N volt a leggyakrabban észlelt RT-szubsztitúció azokból a betegekből származó vírusizolátumok esetén, akiknél az efavirenz klinikai vizsgálatai során a vírusterhelés jelentős mértékű újbóli fokozódását tapasztalták. Az RT 98-as, 100-as, 101-es, 108-as, 138-as, 188-as, 190-es vagy 225-ös pozícióiban bekövetkezett szubsztitúciókat szintén megfigyeltek, de csekélyebb gyakorisággal, és gyakran csak a K103N-nel kombináltan. Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin *in vitro* sejttenyészetben meghatározott keresztrezisztencia-profilja azt mutatta, hogy a K103N-szubsztitúció fogékonyság- csökkenést eredményez mindhárom NNRTI-vel szemben.

Az efavirenz és az NRTI-k közötti keresztrezisztencia lehetősége az eltérő kötőhelyek és a különböző hatásmechanizmus miatt csekély. Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége – a célenzimek különbözősége miatt – csekély.
Rezisztencia jelent meg emtricitabinra és tenofovir-dizoproxilra *in vitro* és egyes HIV-1-fertőzött betegekben. Ennek oka emtricitabin esetében a reverz transzkriptázban jelentkező M184V- vagy M184I-szubsztitúció kialakulása, tenofovir-dizoproxil esetén pedig a reverz transzkriptázban jelentkező K65R-szubsztitúció kialakulása. Az emtricitabin rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, a sztavudinra, a tenofovir-dizoproxilra és a zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirral vagy didanozinnal kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal, valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó HIV1 jelent meg. Mind a K65R, mint az M184V/I mutáció maradéktalanul érzékeny maradt az efavirenzre. Ezenkívül a HIV1 reverz transzkriptázban a tenofovir-dizoproxil hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovir-dizoproxillal szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó, timidinanalóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (thymidine analogue associated mutation, TAM) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

In vivo rezisztencia (korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegek): Egy 144 hetes nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934), melynek során antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült betegeknél efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítményeit (vagy a 96. héttől a 144. hétig efavirenz mellett emtricitabin és tenofovir-dizoproxil fix kombinációját) alkalmazták, az összes olyan beteg plazma HIV-1 izolátumain elvégezték a genotipizálást a vizsgálat 144. hetében vagy a vizsgálatból történő korai kieséskor, akiknek a HIV RNS értéke bizonyítottan > 400 kópia/ml volt (lásd a *Klinikai tapasztalat* részt). A 144. héten kapott eredmények:

- M184V/I mutáció az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 2/19 részében (10,5%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 10/29 részében (34,5%) fejlődött ki (p-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportot hasonlítja össze a lamivudin/zidovudin csoporttal az összes beteg vonatkozásában).
- Az analizált vírus nem tartalmazott K65R vagy a K70E mutációt.
- Az efavirenzzel szemben mutatott genotípusos rezisztencia, főként a K103N mutáció a vírusban az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek 13/19 részénél (68%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoportba tartozó betegek 21/29 (72%) részénél fejlődött ki. A rezisztens mutációk kifejlődésének összegzése a 3. táblázatban látható.

3. táblázat: A GS-01-934-es számú, 144 hetes vizsgálat során kialakult rezisztencia

	Efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil (N = 244)		**Efavirenz + lamivudin/zidovudin (N = 243)**	
Rezisztenciaanalízis a 144. héten		19		31
A kezelés során vizsgált genotípusok	19	(100%)	29	(100%)
Efavirenzrezisztencia[1]	13	(68%)	21	
K103N	8	(42%)	18*	(72%)
K101E	3	(16%)	3	(62%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(10%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(14%)
V108I	1	(5%)	1	(7%)
P225H	0	(68%)	2	(3%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM-ok[2]	0		2	(7%)

* p-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportot hasonlítja össze az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoporttal az összes beteg vonatkozásában.

1 Az egyéb efavirenzzel szemben rezisztens mutációk közé tartoznak az A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) és az M230L (n = 1) jelűek.

2 A timidinanalógokkal kapcsolatos mutációk közé tartoznak a D67N (n = 1) és a K70R (n = 1) jelűek.

A GS-01-934 nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisú vizsgálatban, ahol a betegek éhgyomorra kaptak efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt, 3 további rezisztenciaeset fordult elő. Mind a 3 beteg fix dózisban kapta a kombinált lamivudint és zidovudint és efavirenzet 144 hétig, majd efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra állították át őket. Két megerősített virológiai rebounddal bíró betegnél NNRTI rezisztenciához kapcsolódó, efavirenz szubsztitúciók alakultak ki, többek között K103N, V106V/I/M és Y188Y/C reverz transzkriptáz szubsztitúciók a 240. héten (96. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt) és 204. héten (60. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt). A harmadik betegnél előzetes NNRTI rezisztenciához kapcsolódó efavirenz szubsztitúciók és M184V reverz transzkriptáz rezisztenciához kapcsolódó emtricitabin szubsztitúciók alakultak ki az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kiterjesztési fázisba való belépéskor, és szuboptimális virológiai válaszreakciót tapasztaltak, és K65K/R, S68N és

K70K/E NRTI rezisztenciához kapcsolódó szubsztitúciók alakultak ki a 180. héten (36. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt).

A gyógyszerekkel kapcsolatos *in vivo* rezisztenciát illető további információért kérjük, olvassa el az egyes hatóanyagok alkalmazási előírásait.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 144 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) korábban antiretrovirálisan nem kezelt HIV-1 fertőzöttek vagy napi egyszeri efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kezelést, vagy napi kétszeri lamivudin és zidovudin fix kombinációt és napi egyszeri efavirenzt kaptak (kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását). Azon betegek, akik a GS-01-934-es számú, 144 hetes klinikai vizsgálat bármelyik kezelési karját befejezték, lehetőséget kaptak rá, hogy belépjenek a vizsgálat éhgyomorra szedett efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal végzett, nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakaszába. Az összesen 286, efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra átállított betegről rendelkezésre álló adatok: 160 beteg kapott előzetesen efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt, és 126 kapott előzőleg lamivudin/zidovudint és efavirenzt. A két kezdeti kezelési csoportból érkező betegek esetében magas maradt a virológiai szuppresszió aránya azoknál, akik ezután efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt kaptak a vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisában. 96 hetes efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés után a HIV-1 RNS-plazmakoncentráció maradt < 50 kópia/ml a betegek 82%-ánál és < 400 kópia/ml a betegek 85%-ánál („intention to treat” analízis (kezelni szándékozott populáció szerinti elemzés), hiányzó = sikertelen).

Az AI266073 jelzésű, 48 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált, HIV-fertőzött betegeken végzett, klinikai vizsgálat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hatásosságát hasonlította össze egy proteázgátlóval vagy nem nukleozid reverz transzkriptázgátlóval kombinált legalább két nukleozid vagy nukleotid reverz transzkriptázgátlóból (NRTI) álló antiretrovirális terápiával, nem olyan adagolási renddel azonban, amely az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil összes összetevőjét tartalmazta (efavirenz, emtricitabin, tenofovir-dizoproxil). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt éhgyomorra adták (lásd 4.2 pont). A vizsgálatba történő belépést megelőző legalább három hónapban a betegeknél nem lépett fel az előzetesen alkalmazott antiretrovirális kezelés során virológiai hatástalanság, a betegek nem rendelkeztek olyan ismert HIV-1-mutációval, amely az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil három hatóanyaga közül bármelyikre rezisztens, illetve már fennálló vírusszuppresszióval bírtak. A betegek vagy efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra váltottak (N = 203) vagy folytatták az eredeti antiretrovirális kezelésüket (N = 97). A 48 hetes adatok azt mutatták, hogy a randomizáció során az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-csoportba beosztott betegek körében az eredeti kezelési terv mellett elérhető vírusszuppresszió magas szintje fennmaradt (lásd a 4. táblázatot).

4. táblázat: 48 hetes hatásossági adatok az AI266073 jelzésű vizsgálatból, melynek során az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt kombinált antiretrovirális kezelés során vírusszuppressziót elért betegeknél alkalmazták

	Kezelési csoport		
Végpont	**Efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil (N = 203) n/N (%)**	**Az eredeti kezelési tervet követő betegek (N = 97) n/N (%)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és az eredeti kezelési terv közti különbség (95%-os KI)**
	A HIV-1 RNS < 50 kópia/ml értékkel rendelkező betegek		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% – 25,6%)
H = Kizárt beteg	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% – 6,7%)

	Kezelési csoport		
Végpont	**Efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil (N = 203) n/N (%)**	**Az eredeti kezelési tervet követő betegek (N = 97) n/N (%)**	**Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és az eredeti kezelési terv közti különbség (95%-os KI)**
H = Sikertelen	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% – 9,3%)
Módosított LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% – 2,7%)
	A HIV-1 RNS < 200 kópia/ml értékkel rendelkező betegek		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% – 2,2%)
H = Kizárt beteg	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% – 4,2%)
H = Sikertelen	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% – 7,9%)

PVR (KM): A Kaplan–Meier- (KM) módszerrel értékelt tiszta virológiai válasz (pure virologic response: PVR)
H: Hiányzik
Módosított LOCF: post-hoc analízis, amelyben a virológiai hatástalanság, illetve mellékhatások miatt a kezelést abbahagyó betegeket sikertelennek tekintették, más okból kiesőknél az LOCF (last observation carried forward – kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett értékelés) módszert alkalmazták.

Amikor a két réteget külön-külön értékelték, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra váltott betegeknél a válaszarányok számszerűleg alacsonyabbak voltak az előzetesen proteázgátló kezelésben részesült csoportban [92,4% a PVR-t (érzékenységi analízis) elért efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt szedő betegeknél, illetve 94,0% az SBR terápiát folytató betegeknél; a különbség (95%-os KI) –1,6%-os (–10,0%; 6,7%). Az előzetesen NNRTI-kezelésben részesült csoportban a válaszarányok 98,9%, illetve 97,4% voltak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt szedő betegeknél és az SBR terápiát kapó betegeknél külön-külön; a különbség (95%-os KI) 1,4%-os (–4,0%; 6,9%)].

Hasonló tendenciát figyeltek meg egy alcsoport-analízisben azoknál, a korábban már kezelésben részesült betegeknél, akiknek a kiindulási HIV-1-RNS-értéke < 75 kópia/ml volt egy retrospektív kohorsz vizsgálat során. (20 hónapon keresztül gyűjtött adatok, lásd: 5. táblázat).

5. táblázat: A tiszta virológiai válasz fennmaradása (Kaplan Meier % [Standard hiba] [95%-os KI]) a 48. héten a < 75 kópia/ml kiindulási HIV1-RNS-értékkel rendelkező, korábban már kezelésben részesült betegek esetén, akiknél a megelőző antiretrovirális kezelés típusának megfelelően Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil -kezelésre váltottak (Kaiser Permanente betegadatbázis)

Előzetesen valamelyik efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-hatóanyaggal történt kezelés (N = 299)	**Előzetesen NNRTI-alapú kezelés (N = 104)**	**Előzetesen PI-alapú kezelés (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%]

A kezelés szempontjából naiv vagy előzőleg széleskörűen kezelt betegekkel kapcsolatban efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal végzett klinikai vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre adat.
Nem áll rendelkezésre efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kapcsolatos klinikai tapasztalat olyan betegek köréből, akik az előzetesen végzett antiretrovirális kezelésre nem reagáltak, illetve akiknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyéb antiretrovirális készítményekkel együttesen került alkalmazásra.

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegek

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegekkel kapcsolatos korlátozott klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia keretében adott emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil a HBV DNS-mennyiségének csökkenését is eredményezte (emtricitabin: 3 $\log_{10}$ csökkenés, tenofovir-dizoproxilt: 4–5 $\log_{10}$ csökkenés) (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló gyógyszerformáit használták fel arra, hogy HIV-fertőzésben szenvedő betegeknek egyesével beadva őket megfigyelhessék az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil filmtabletta bioekvivalenciáját egy 600 mg-os efavirenz filmtabletta, egy 200 mg-os emtricitabin kemény kapszula és egy (300 mg tenofovir-dizoproxillal egyenértékű) 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtabletta együttes adásával állapították meg a GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatban, melynek során az egyszeri dózist egészséges önkénteseknek, éhgyomorra adták be (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatból származó összesített farmakokinetikai adatok

	Efavirenz (n = 45)			**Emtricitabin (n = 45)**			**Tenofovir-dizoproxil (n = 45)**		
Paraméterek	**Teszt**	**Referencia**	**GMR (%) (90% KI)**	**Teszt**	**Referencia**	**GMR (%) (90% KI)**	**Teszt**	**Referencia**	**GMR (%) (90% KI)**
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
$AUC_{0–utolsó}$ (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)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (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)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (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)	

Teszt: egyszeri, fix dózisú, éhgyomorra bevett kombinált tabletta.
Referencia: egyszeri dózis 600 mg efavirenz tabletta, 200 mg emtricitabin kapszula és 300 mg tenofovir-dizoproxil tabletta, éhgyomorra bevéve.
A Teszt és Referencia oszlopokban megadott értékek középértékek (% variációs koefficiens).
GMR: a teszt/referencia arány legkisebb négyzetek módszerével kapott geometriai átlaga, KI: konfidencia-intervallum

Felszívódás

Az efavirenz plazmaszintjei a fertőzött betegeknél a dózis beadása után 5 órával érték el a csúcskoncentrációt és a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 6–7 nap alatt alakult ki. A naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kezelt 35 betegben dinamikus egyensúlyi állapotban az csúcskoncentráció (C_{max}) 12,9 ± 3,7 µM (29%) [átlag ± S.D. (% C.V.)], a dinamikus egyensúlyi C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57%), az AUC pedig 184 ± 73 µM×h (40%) volt.

Az emtricitabin gyorsan felszívódik és plazmaszintjei a dózis beadása után 1–2 órával érték el a csúcskoncentrációt. 20 HIV-fertőzött betegben a szájon át, többszörös dózisban szedett emtricitabin alkalmazásakor dinamikus egyensúlyi állapotban a C_{max} 1,8 ± 0,7 µg/ml (átlag ± S.D.) (39% C.V.), a dinamikus egyensúlyi C_{min} 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%), az AUC pedig 10,0 ± 3,1 µg×h/ml (31%) volt egy 24 órás adagolási intervallum alatt.

Napi egyszer, 245 mg-os dózisban, szájon át szedett tenofovir-dizoproxil HIV-1-fertőzött betegeknek éhgyomorra történő beadását követően a tenofovir csúcskoncentrációit a beadás után egy órán belül érte el, a C_{max} és az AUC (átlag ± S.D.) (% C.V.) értékei pedig 296 ± 90 ng/ml (30%), illetve 2,287 ± 685 ng×h/ml (30%) voltak külön-külön. Éhgyomorra történő orális alkalmazást követően a tenofovir biohasznosulása tenofovir-dizoproxilból hozzávetőleg 25%-os volt.

A táplálék hatása

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxiltnem értékelték táplálékkal együtt történő bevételkor.

Az efavirenz kapszula zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor az efavirenz átlagos AUC-értéke 28%-kal, a C_{max}-értéke pedig 79%-kal nőtt a szokásos összetételű táplálékkal együtt történő bevételhez képest. Ha a tenofovir-dizoproxilt és az emtricitabint zsírban gazdag vagy könnyű ételekkel együtt vették be, az éhgyomorra történő beadáshoz képest a tenofovir átlagos AUC-értéke 43,6 és 40,5%-kal, a C_{max}-értéke pedig 16 és 13,5%-kal nőtt, míg az emtricitabin-expozíció változatlan maradt.

Ajánlott az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil üres gyomorra való bevétele, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások előfordulásának megnövekedett gyakoriságához vezethet (lásd 4.4 és 4.8 pont). A tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil üres gyomorra történő bevételekor a tenofovir-dizoproxilt önmagában, étellel együttesen történő bevételéhez képest (lásd 5.1 pont).

Eloszlás

Az efavirenz erősen (több mint 99%-ban) kötődik az emberi vérplazma fehérjéihez, elsősorban az albuminhoz.
In vitro körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van, és a 0,02–200 µg/ml-es intervallumban nem függ az expozíciótól. Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin megoszlási térfogata körülbelül 1,4 l/kg volt. Az emtricitabin orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben. Az átlagos plazma-vérkoncentráció aránya megközelítőleg 1,0, míg az átlagos sperma-plazmakoncentráció aránya hozzávetőleg 4,0 volt.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovir-expozíció 0,01–25 µg/ml-es tartományában kevesebb mint 0,7%, illetve 7,2%. Intravénás alkalmazást követően a tenofovir megoszlási térfogata körülbelül 800 ml/kg volt. A tenofovir orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirenzt elsősorban a CYP rendszer metabolizálja hidroxilált metabolitokká, majd később e hidroxi-metabolitok glükuronidokká alakulnak. E metabolitok jórészt hatástalanok a HIV-1 vírussal szemben. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a CYP3A4 és a CYP2B6 az efavirenz metabolizmusáért felelős legfontosabb izozimek, és az efavirenz gátolja a 2C9, 2C19 és 3A4 CYP izozimeket. *In vitro* vizsgálatokban az efavirenz nem gátolta a CYP2E1-et, míg a CYP2D6-ot és a CYP1A2-t csak a klinikai körülmények között elérhető szinteknél jóval magasabb koncentrációkban gátolta.

Az efavirenz plazmaexpozíció nagyobb mértékű lehet azokban a betegekben, akik a CYP2B6 izozim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek,

mindazonáltal az efavirenzzel kapcsolatos nemkívánatos események gyakoriságának és súlyosságának lehetséges növekedése nem zárható ki.

Az efavirenzről kimutatták, hogy indukálja a CYP3A4-et és a CYP2B6-ot, és ezáltal megindítja saját metabolizmusát, ami klinikailag releváns lehet egyes betegek esetében. Fertőzésmentes önkéntesekben a 10 napon át naponta több dózisban adott 200–400 mg efavirenz az előrejelzettnél (22–42%-kal) kisebb mértékű felhalmozódást és rövidebb terminális felezési időt (40–55 óra) mutatott (az egy dózist követő felezési idő 52–76 óra). Az efavirenzről azt is kimutatták, hogy indukálja az UGT1A1-et. A raltegravir (UGT1A1 szubsztrátum) expozíciói efavirenz jelenlétében csökkentek (lásd 4.5 pont, 1. táblázat). Bár az *in vitro* adatok arra utalnak, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-t és a CYP2C19-t, voltak ellentmondásos jelentések, melyek szerint mind a kettő növelte is és csökkentette is ezen enzimek szubsztrátumainak expozícióit, amikor *in vivo* efavirenzzel együtt alkalmazták. Az együttes alkalmazás nettó hatása nem ismert.

Az emtricitabin metabolizmusa kis mértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiolcsoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP enzimeknek. Sem az emtricitabin, sem pedig a tenofovir nem gátolja a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP izoformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferázt sem gátolja.

Elimininácio

Az efavirenz viszonylag hosszú terminális felezési idővel rendelkezik: ez az idő egy dózis után legalább 52 óra (lásd a fent ismertetett bioekvivalencia-vizsgálatokból származó adatokat), több dózis után 40–55 óra. A radioaktív izotóppal jelölt efavirenz-dózis mintegy 14–34%-a volt a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 1%-a ürült a vizelettel változatlan efavirenz formájában.

Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs felezési ideje körülbelül 10 óra. Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance átlagban 307 ml/min volt.

Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs felezési ideje körülbelül 12–18 óra. A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70–80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/min volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/min-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében.

Farmakokinetika speciális populációkban

Kor
Idős betegeknél (65 éves kor felett) nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovirral.

Nem
Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegekben hasonló. Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy nők esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Etnikai csoport
Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy az ázsiai és a csendes-óceáni szigetvilágban élő betegek esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Gyermekek és serdülők
Csecsemőkön és 18 évesnél fiatalabb gyermekeken nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás
Az efavirenz, emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil együttes adagolásakor, vagy az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásakor nem vizsgálták a készítmények farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegekben.

A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-fertőzött betegek esetében 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A vesekárosodás mértékét a kreatinin clearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/min; enyhe fokú vesekárosodás: CrCl = 50–79 ml/min; középsúlyos vesekárosodás: CrCl = 30–49 ml/min; súlyos vesekárosodás: CrCl = 10–29 ml/min).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező személyeknél mért 12 (25%) µg×h/ml-ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 20 (6%) µg×h/ml-re, középsúlyos vesekárosodásban szenvedőknél 25 (23%) µg×h/ml-re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 34 (6%) µg×h/ml-re emelkedett.

Az átlagos tenofovirterhelés (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél mért 2185 (12%) ng×h/ml-ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng×h/ml-re, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) ng×h/ml-re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng×h/ml-re emelkedett.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló betegek esetében a gyógyszerexpozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin-expozíció 53 (19%) µg×h/ml-re, valamint 48 óra alatt a tenofovir-expozíció 42 857 (29%) ng×h/ml-re emelkedett.

Az efavirenz farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Mivel azonban az efavirenz dózisának kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a vesekárosodás hatása az efavirenz expozíciójára valószínűleg minimális mértékű.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil középsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) betegeknek nem javasolt. A középsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil adagolási időközét módosítani kell, mely a kombinált tablettával nem teljesíthető (lásd 4.2 és 4.2 pont).

Májkárosodás
Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját májkárosodott, HIV-fertőzésben szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil enyhe fokú májkárosodás esetén óvatosan alkalmazandó (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont), és nem javasolt középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. Egyszeri dózis efavirenzzel végzett vizsgálatban, az egyetlen, súlyos májkárosodásban (Child–Pugh–Turcotte, C stádium) szenvedő betegnél az efavirenz felezési ideje megkétszereződött, ami arra utal, hogy ilyen esetben jobban megnövekedhet az akkumuláció mértéke. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh–Turcotte, A stádium) az efavirenz többszöri dózisával végzett vizsgálat a kontrollcsoporthoz képest nem mutatott, az efavirenz farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást. Nem áll rendelkezésre elegendő adat annak meghatározásához, hogy a középsúlyos vagy súlyos májkárosodás (Child–Pugh–Turcotte, B vagy C stádium) befolyásolja-e az evafirenz farmakokinetikáját.

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták nem HBV-fertőzött, de különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzött betegekben általában hasonló volt az egészséges személyekéhez, illetve a HIV-fertőzött betegekéhez.

Nem HIV-fertőzött, a Child–Pugh–Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxilt alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a tenofovir-dizoproxil dózisának módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Efavirenz: A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az efavirenz nem jelent különleges veszélyt az emberre. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során epevezeték-hiperpláziát figyeltek meg olyan makákómajmokban, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, mely 2-szer nagyobb átlagos AUC-értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisú emberi adagolás során kapott értékek. Az adagolás leállítása után az epevezeték-hiperplázia visszafejlődött. Patkányoknál biliáris fibrózist figyeltek meg. Nem folytonos görcsrohamok voltak megfigyelhetők egyes olyan majmoknál, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, amely 4–13-szor nagyobb plazma-AUC-értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisú emberi adagolás során kapott értékek.

Konvencionális genotixicitási vizsgálatokban az efavirenz nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek. Karcinogenitási vizsgálatok a máj- és tüdődaganatok incidenciájának emelkedését mutatták nőstény egerekben, de a hím egerekben nem. A daganatképződés mechanizmusa és annak lehetséges humán vonatkozásai nem ismertek. A hím egereken, valamint a hím és nőstény patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok negatívak voltak.

Reproduktív toxicitása vizsgálatok a magzatfelszívódás megnövekedését mutatták patkányokban. Az efavirenzzel kezelt patkányok és nyulak magzataiban nem lehetett fejlődési rendellenességeket megfigyelni. Az az emberekben megfigyelthez hasonló efavirenz-plazmakoncentrációkat eredményező dózisokkal kezelt Cynomolgus majmokban azonban 20 magzat/újszülött közül 3-ban fejlődési rendellenességeket figyeltek meg. Egy magzatnál agyhiány, egyoldali szemhiány és a nyelv másodlagos megnagyobbodása, egy másik magzatnál kisszeműség (microphthalmia), egy harmadik magzatnál pedig szájpadhasadék volt megfigyelhető.

Emtricitabin: A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Tenofovir-dizoproxil: A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei – amelyeket klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak – azt mutatják, hogy a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérum foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmoknál) és a csontsűrűség (BMD) csökkenése (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyerekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5-szörösénél jelentkezett; a csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegeknél észlelt expozíció ≥ 40-szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak patkány primer hepatocitákon végzett vizelet-gyógyszerszint (UDS) teszt során. Negatívnak bizonyultak azonban egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében nagyon magas dózisoknál. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, azonban az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette a kölykök életképességi mutatóját és születési súlyát.

Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja: Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok szerint a két vegyület kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Hidroxipropil-cellulóz
Alacsonyan szubsztituált hidroxipropil-cellulóz
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid
Nátrium-metabiszulfit (E223)
Laktóz-monohidrát
Vörös vas-oxid (E172)

Filmbevonat

Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Makrogol
Polivinil-alkohol)
Talkum
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.
30 tablettát tartalmazó tartály csomagolás: Az első felnyitás után 60 napon belül felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PP zárókupakkal vagy csavaros gyermekbiztonsági PP zárókupakkal ellátott, alumínium indukciós fóliával lezárt HDPE tartály, amely „DO NOT EAT" („NEM FOGYASZTHATÓ") feliratú nedvességmegkötő betétet tartalmaz.

Kiszerelés: 30, 90 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 csomagban egyenként 30 db) filmtabletta

30 és 90 tablettát tartalmazó OPA/alumínium/PE/HDPE/alumínium buborékcsomagolás.
30 × 1, 90 × 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált OPA/alumínium/PE/HDPE/alumínium buborékcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017 szeptember 05 .
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. május 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., Komárom 2900,
Magyarország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ ÉS CÍMKE (TARTÁLY)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (maleát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és laktóz-monohidrátot is tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

[Kizárólag a külső kartondobozon jelenik meg]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta
90 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
30 tablettát tartalmazó tartály: A felbontást követően 60 napon belül fel kell használni.

<csak a 30 tablettát tartalmazó kartondobozon>
Felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

[Kizárólag a külső kartondobozon jelenik meg]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1222/001 30 filmtabletta
EU/1/17/1222/002 90 (3 × 30) filmtabletta
EU/1/17/1222/003 90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Kizárólag a külső kartondobozon jelenik meg]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLYOKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (maleát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 csomagban egyenként 30 db) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A felbontást követően 60 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1222/002 90 (3 × 30) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V)

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLYOKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (maleát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta

A gyűjtőcsomagolás összetevő külön nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A felbontást követően 60 napon belül fel kell használni.

Felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1222/002 90 (3 × 30) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS KARTONCSOMAGOLÁSBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (maleát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és laktóz-monohidrátot is tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta
90 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta (egyadagos)
90 × 1 filmtabletta (egyadagos)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1222/004 30 filmtabletta
EU/1/17/1222/005 90 filmtabletta
EU/1/17/1222/006 30 × 1 filmtabletta (egyadagos)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 filmtabletta (egyadagos)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta
efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan három hatóanyagot tartalmaz, melyek a humán immundeficiencia vírus (HIV) -fertőzés kezelésére szolgálnak:

- Az efavirenz egy nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI)
- Az emtricitabin nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NRTI)
- A tenofovir-dizoproxil nukleotid reverz transzkriptáz gátló (NtRTI)

Mindhárom hatóanyag általánosan antiretrovirális gyógyszerként ismert, melyek akadályozzák egy enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, mely elengedhetetlen a vírus reprodukciójában.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a humán immundeficiencia vírus (HIV) -fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer olyan, 18. életévüket már betöltött felnőttek részére, akiket előzőleg már egyéb, retrovírus elleni gyógyszerekkel kezeltek és HIV-1 fertőzésük legalább három hónapon át kielégítően volt kezelve. A betegek előzetes HIV kezelése nem lehet sikertelen.

2. Tudnivalók az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt

Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant:

- **ha allergiás** az efavirenzre, emtricitabinra, tenofovirra, tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

- **ha súlyos májbetegségben szenved;**

- **ha olyan szívbetegsége van, mint pl. egy kóros elektromos jel, amelyet „QT-idő megnyúlásnak" neveznek, és amely miatt magas a kockázata annak, hogy Önnél súlyos szívritmuszavar (Torsade de Pointes) következik be;**

- ha bármely családtagja (szülője, nagyszülője, testvére) hirtelen halt meg szívprobléma miatt vagy veleszületett szívbetegségben szenvedett;

- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta , hogy magas vagy alacsony az elektrolitszintje, például kálium- vagy magnéziumszintje a vérben;

- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét **szedi** (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan" című részt):
  - **asztemizol vagy terfenadin** (szénanátha vagy egyéb allergiák kezelésére szolgálnak);
  - **bepridil** (szívbetegség kezelésére szolgál);
  - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére szolgál);
  - **elbaszvir/grazoprevir** (hepatitisz C kezelésére szolgál);
  - **anyarozs-alkaloidok** (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, és metil-ergonovin) (migrén és cluster típusú fejfájás kezelésére szolgálnak);
  - **midazolám vagy triazolám** (alvászavarok esetén használatos);
  - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális betegségek kezelésére szolgál);
  - **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*) (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövénykészítmény);
  - **vorikonazol** (gombás fertőzések kezelésére szolgál)**;**
  - **flekainid, metoprolol** (szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazzák);
  - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol);
  - **triazol gombaellenes szerek;**
  - **bizonyos malériaellenes gyógyszerek;**
  - **metadon** (opiátfüggőség kezelésére).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi. Ezen gyógyszerek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylannel történő együttes szedése súlyos vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, illetve megakadályozhatja, hogy e gyógyszerek megfelelően kifejthessék hatásukat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése mellett Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.

- Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése alatt orvosi felügyelet alatt kell állnia.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát:**

  - **ha olyan gyógyszereket szed,** melyek efavirenzt, emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant nem szabad együttesen szedni ilyen gyógyszerekkel.

  - **ha vesebetegségben szenved, vagy korábban szenvedett,** illetve ha a vizsgálatok veserendellenességre utalnak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan középsúlyos vagy súlyos vesebetegség esetén nem ajánlott.

– Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hatással lehet a veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa a kezelés során is vérvizsgálatokat végeztethet veseműködésének ellenőrzése céljából.

  Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer meg fogja vizsgálni az Ön veseműködését.

– **ha olyan szívbetegsége van, mint pl. egy kóros elektromos jel, amelyet „QT- idő megnyúlásnak" neveznek.**

– **ha kórtörténetében mentális eredetű megbetegedés szerepel,** beleértve a depressziót, illetve kábítószerekkel vagy alkohollal történő visszaélést. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha lehangoltnak érzi magát, öngyilkosságra vonatkozó gondolatai vagy furcsa gondolatai támadnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

– **ha kórtörténetében görcsroham szerepel,** vagy ha epilepsziás görcsroham elleni, pl.: karbamazepin-, fenobarbitál- és fenitoin-kezelésben részesül. Amennyiben a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosának szüksége lehet rá, hogy a görcsroham elleni gyógyszer szintjét ellenőrizze a vérében és megbizonyosodjon róla, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése ezt nem befolyásolja. Kezelőorvosa másik görcsroham elleni gyógyszert is felírhat Önnek.

– **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben – beleértve a krónikus aktív hepatitiszt – szenvedett.** Kombinált retrovírus elleni szerekkel kezelt májbetegek setén – beleértve a krónikus hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött betegeket – nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a májműködésének alapos ellenőrzésére, vagy másik gyógyszert írhat fel. **Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant, ha súlyos májbetegségben szenved** (lásd fent, 2. pont, *Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant*).

  Ha Ön hepatitisz B-vel fertőzött, kezelőorvosa alaposan mérlegeli, hogy melyik az Ön számára legmegfelelőbb kezelés. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hatóanyagai közül kettő, a tenovofir-dizoproxil és az emtricitabin bizonyos aktivitást mutat a hepatitisz B-vírussal szemben, jóllehet, az emtricitabin nem elfogadott szer a hepatitisz B-vírusfertőzés kezelésére. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylannel történő kezelést abbahagyva a hepatitisz tünetei rosszabbodhatnak. Kezelőorvosa ekkor rendszeres időközönként vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére (lásd 3. pont, Ha idő előtt abbahagyja az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedését).

– Függetlenül attól, hogy Önnek volt-e már májbetegsége, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatot írhat elő májműködésének ellenőrzése érdekében.

– **ha már elmúlt 65 éves.** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant nem vizsgálták elegendő számú 65 évesnél idősebb betegen. Ha Ön már elmúlt 65 éves és felírták Önnek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant, akkor állapotát kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni.

– **Miután elkezdte szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant, figyeljen:**

  – **a szédülés, alvászavarok, álmosság, koncentrációs zavarok vagy rendellenes álmok jeleire.** E mellékhatások a kezelés 1-2. napján kezdődhetnek és általában az első 2–4 hét után elmúlnak.

  – **bármilyen bőrkiütés jeleire.** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bőrkiütéseket okozhat. Ha súlyos, hólyagképződéssel vagy lázzal együtt járó bőrkiütés jeleit tapasztalja, azonnal hagyja abba az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedését és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha Önnél más NNRTI szedése közben kiütés lépett fel, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés során nagyobb eséllyel tapasztal majd bőrkiütést.

  – **bármilyen gyulladás vagy fertőzés jeleire.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

    Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

- **Beszéljen kezelőorvosával, ha csontritkulásban (oszteporózis) szenved, anamnézisében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.**

  – **a csontrendszerrel összefüggő problémákra.** Egyes betegeknél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszan tartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használata, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, valamint magasabb testtömegindex okozhatja. Az oszteonekrózis jelei közé tartozik az ízületi merevség, a fájdalom (különösen a csípő, térd és váll fájdalma) és a mozgási nehézség. Ha e tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

    Csontrendellenességek (amelyek tartósan fennálló vagy erősödő csontfájdalomként jelentkeznek, és ritkán csonttörést eredményeznek) előfordulhatnak még a vesecsatornák sejtjeinek károsodása miatt (lásd 4. pont: *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

    A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegek felerősített hatású proteáz-inhibitort is kaptak a tenofovir-dizoproxil mellett.

    Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú állapotára és a csonttörés jövőbeli kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Gyermekek és serdülők

- **Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nem adható gyermekeknek** és 18 éves kor alatti **serdülőknek**. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan alkalmazását gyermek-, illetve serdülőkorban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant tilos együtt szedni bizonyos gyógyszerekkel. Ezek felsorolását lásd a 2. pont elején a *Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant* című részben. E gyógyszerek közé néhány általánosan alkalmazott gyógyszer és gyógynövénykészítmény (pl.: orbáncfű) tartozik, melyek súlyos kölcsönhatásokat okozhatnak.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ezen kívül nem szedhető együtt olyan gyógyszerekkel, melyek bármelyike efavirenzt (kivéve, ha az orvosa azt ajánlotta), emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, melyek káros hatással lehetnek a veséjére. Ezek például az alábbiak:
- aminoglikozidok, vankomicin (bakteriális fertőzés ellen);
- foszkarnet, ganciklovir, cidofovir (vírusfertőzés ellen);
- amfotericin B, pentamidin (gombafertőzés ellen);
- interleukin-2 (rák kezelésére);
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint például a ginkgo biloba-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **Didanozint tartalmazó gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e tenofovir és didanozin kombinációjával.

- **Egyéb, HIV-fertőzés kezelésére szedett gyógyszerek:** Az alábbi proteázgátlók: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir vagy ritonavirral kombinált atazanavir vagy szakvinavir. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy más gyógyszert írjon fel Önnek, illetve módosítsa a proteázgátló adagolását. Azt is jelezze kezelőorvosának, ha maravirokot szed.

- **A hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** elbaszvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentaszvir, szofoszbuvir/velpatazvir, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilprevir.

- **A vérzsírszint csökkentésére használt gyógyszerek (ún. sztatinok):** Atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

csökkentheti a sztatinok szintjét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterinszintjét és szükség esetén fontolóra veszi a sztatin adagolásának módosítását.

- **Görcsroham/görcs kezelésére szedett gyógyszerek (antikonvulzánsok):** Karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan csökkentheti a görcsroham elleni gyógyszerek szintjét a vérben. A karbamazepin csökkentheti az efavirenz – az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan egyik összetevője – szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta, görcsroham elleni gyógyszert írjon fel Önnek.

- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium complexet – kezelésére alkalmazott gyógyszerek: Klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagolás módosítását, illetve másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy további efavirenz-adagot írjon fel Önnek a HIV- fertőzés kezelésére.

- **Gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Itrakonazol vagy pozakonazol. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan csökkentheti az itrakonazol vagy pozakonazol szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gombaellenes szert írjon fel Önnek.

- **Malária kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Atovakon/proguanil vagy artemeter/lumefantrin. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan csökkentheti az atovakon/proguanil vagy az artemeter/lumefantrin szintjét a vérben.

- **Praziquantel**, a parazitaféreg-fertőzések kezelésére használt gyógyszer.

- **Hormonális fogamzásgátló, mint a fogamzásgátló tabletták, fogamzásgátló injekció (például Depo-Provera), vagy fogamzásgátló implantátum (például Implanon):** Ezen kívül alkalmaznia kell a mechanikus fogamzásgátlás valamely megbízható módját is (lásd *Terhesség és szoptatás*). Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Előfordult, hogy fogamzásgátló implantátumot használó nők teherbe estek az efavirenz, vagyis az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan egyik komponensének szedése közben, azt azonban nem bizonyították, hogy az efavirenz kezelés okozta a fogamzásgátló hatástalanságát.

- **Szertralin**: A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a szertralin adagolását.

- **Metamizol:** Fájdalom és láz kezelésére szolgáló gyógyszer.

- **Diltiazem vagy hasonló (úgynevezett kalciumcsatorna-blokkoló) gyógyszerek:** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedésének megkezdésekor előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a kalciumcsatorna-blokkoló adagolását.

- **Transzplantált szerv kilökődésének megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (úgynevezett immunszuppresszánsok)**, mint a ciklosporin, szirolimusz vagy a takrolimusz. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedésének megkezdésekor vagy befejezésekor kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni az immunszuppresszáns plazmaszintjét, és szükségesnek ítélheti a dózis módosítását.

- **Warfarin vagy acenokumarol** (véralvadásgátló, a vérrögök képződését megakadályozó gyógyszer): Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön warfarin vagy acenokumarol dózisát.

- **Ginkgo biloba-kivonat** (gyógynövénykészítmény).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nők esetében az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés ideje alatt és az ezt követő 12 hét során el kell kerülni a teherbe esést. Orvosa terhességi teszt elvégzésére kérheti fel Önt, hogy megbizonyosodjon róla: az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedésének megkezdésekor Ön nem volt terhes.

Ha Ön fogamzóképes nő, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedésének ideje alatt megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell alkalmaznia más fogamzásgátlók alkalmazása mellett, ide értve a szájon át szedhető (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlást (például implantátumok, injekciók) is. Az efavirenz – az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan egyik hatóanyaga – a kezelés abbahagyása után is kimutatható egy ideig a vérben. Ezért az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedésének abbahagyását követő 12 héten át továbbra is a fentieknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van.

A terhesség alatt efavirenzzel kezelt állatok magzataiban és nők újszülöttjeinél súlyos fejlődési rendellenességeket figyeltek meg.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhessége ideje alatt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylannel történő kezelés ideje alatt. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hatóanyagai átjuthatnak az anyatejbe és súlyosan károsíthatják gyermeke egészségét.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szédülést, koncentrálóképesség-romlást és álmosságot okozhat. Ha ilyen tüneteket tapasztal, tilos gépjárművet vezetni és gépekkel munkát végezni.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nátriumot és laktózt tartalmaz
Ez a gyógyszer adagonként 7,5 mg nátrium-metabiszulfitot tartalmaz, amely ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat és bronchospasmust okozhat. Ez a gyógyszer 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.
Tablettánként 105,5 mg laktózt is tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette arra, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:
Napi egy tabletta, szájon át szedve. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant éhgyomorra (az „éhgyomor" szokásos meghatározása: étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával) ajánlott bevenni, lehetőleg lefekvés előtt. Így egyes mellékhatások (például szédülés, álmosság) kevésbé zavaróak lehetnek. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant egészben, vízzel kell lenyelni.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant minden nap kell szedni.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan egyik hatóanyagának szedését abba kell hagynia, Ön efavirenzt, emtricitabint és/vagy tenofovir-dizoproxilt kaphat külön-külön illetve a HIV-fertőzés kezelésére szedett egyéb gyógyszerekkel együtt.

Ha az előírtnál több Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant vett be
Ha véletlenül túl sok Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tablettát vett be, akkor nagyobb lehet annak a kockázata, hogy a gyógyszer mellékhatásai fellépjenek Önnél (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Vigye magával a gyógyszer csomagolását, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan adagot sem.

Amennyiben mégis kihagyott egy adag Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, vegye be minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

Amennyiben már közeledik a következő adag bevételének ideje (kevesebb mint 12 óra van hátra addig), ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Amennyiben (az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bevételét követő 1 órán belül) hányt, vegyen be egy másik tablettát. Ne várja meg, míg eljön a következő adag bevételének ideje. Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges másik tablettát bevennie.

Ha idő előtt abbahagyja az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedését

Ne hagyja abba az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedését anélkül, hogy ezt megbeszélte volna orvosával. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés megszakítása jelentősen befolyásolhatja az Ön jövőbeli kezelésre adott válaszát. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedésének abbahagyása után forduljon kezelőorvosához, mielőtt újból elkezdené szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tablettákat. Ha problémái vannak, vagy ha a dózis módosítására van szüksége, kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hatóanyagait külön-külön írja fel Önnek.

Amikor Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat orvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését akár csak rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B-fertőzése is van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelést anélkül, hogy először ne beszélne kezelőorvosával. Egyes betegek esetében a vérvizsgálatok vagy a tünetek arra utalnak, hogy májgyulladásuk súlyosbodott az emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal (az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan három hatóanyaga közül kettővel) történő kezelés megszakítását követően. Amennyiben az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés felfüggesztésre került, orvosa javasolhatja a hepatitisz B-terápia folytatását. Májműködésének ellenőrzése céljából a kezelés befejezése után 4 hónapig szükség lehet vérvizsgálatokra. Az előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorodásban szenvedő beteg egy részénél a terápia felfüggesztése nem javasolt, mivel ez a hepatitisz romlásához vezethet, ami akár életveszélyes is lehet.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlel, főként ha ezek a tünetek a hepatitisz B-fertőzés tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal értesítse kezelőorvosát

- **Tejsavas acidózis** (túl sok tejsav a vérben), ami egy ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de súlyos mellékhatás, mely életveszélyessé is válhat. Az alábbi mellékhatások lehetnek a tejsavas acidózis jelei:
  - mély és gyors légzés,
  - álmosság,
  - émelygés (hányinger), hányás és hasi fájdalom.

Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Egyéb lehetséges súlyos mellékhatások

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció (túlérzékenység), mely súlyos bőrreakciókat okozhat (Stevens–Johnson-szindróma, eritéma multiforme, lásd 2. pont);
- az arc, ajak, nyelv és/vagy torok duzzanata;
- indulatos viselkedés, öngyilkossági gondolatok, furcsa gondolatok, üldözési mánia, a józan gondolkodás képességének elvesztése, hangulatváltozások, nem létező dolgok látása vagy hallása (hallucinációk), öngyilkossági kísérlet, személyiségváltozás (pszichózis), katatónia (olyan állapot, amelyben a beteg egy ideig mozdulatlan és szótlan);
- a hasnyálmirigy gyulladása okozta hasi fájdalom;
- feledékenység, zavartság, görcsök (görcsroham), összefüggéstelen beszéd, reszketés (remegés);
- a máj gyulladása okozta besárgult bőr vagy szemek, viszketés vagy hasi fájdalom
- vesecsatornácskák károsodása.

Pszichiátriai mellékhatások a fent felsoroltakon túl: érzékcsalódás (tévhitek), neurózis. Néhány beteg öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pszichiátriai betegség szerepel. Minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli magán.

A májat érintő mellékhatások: Amennyiben Ön hepatitisz B-vírussal is fertőzött, a terápia abbahagyását követően a hepatitisz rosszabbodását tapasztalhatja (lásd 3. pont).

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- májelégtelenség, ami néhány esetben halálhoz vezethet vagy májátültetést tehet szükségessé. Legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már eleve májbetegek voltak, de bejelentések érkeztek néhány olyan esetről is, amikor az érintetteknek addig nem volt májbetegségük.
- vesegyulladás, nagy mennyiségű vizelet ürítése és szomjúság;
- veseprobléma (így veseelégtelenség) által okozott hátfájás. Kezelőorvosa vérvizsgálatot kérhet, hogy ellenőrizze, a veséi megfelelően működnek-e;
- csontlágyulás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), ami a vesecsatornácskák károsodásának következménye lehet;
- zsírmáj.

Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezett Önnél, beszéljen kezelőorvosával.

A leggyakoribb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés, fejfájás, hasmenés, hányinger, hányás;
- kiütések (mint például vörös foltok, amelyek időnként felhólyagosodhatnak és a bőr megduzzad), amelyek allergiás reakcióknak felelhetnek meg;
- gyengeségérzés.

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:
- a vér foszfátszintjének csökkenése;
- a vér kreatin-kináz-szintjének emelkedése, ami izomfájdalomhoz és gyengeséghez vezethet.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók;
- koordinációs és egyensúlyzavarok;
- nyugtalanság vagy levertség érzése;
- alvászavarok, szokatlan álmok, koncentrálási nehézség, álmosság;
- fájdalom, hasi fájdalom;
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, szélgörcs;
- étvágycsökkenés;
- fáradtság;
- viszketés;
- bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása, melyek gyakran a kézen és a talpon kezdődnek;
- csonttömegvesztés.

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a fertőzésekre);
- máj- és hasnyálmirigy-problémák;
- emelkedett zsírsavak (triglicerid), epefesték- vagy cukorszint a vérben.

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az izom leépülése, izomfájdalom vagy -gyengeség;
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám);
- forgó jellegű szédülés (vertigó), fülzúgás, fülcsengés vagy más, nem múló zaj hallása;
- homályos látás;
- hidegrázás;
- a mell megnagyobbodása férfiaknál;
- csökkent nemi vágy;
- kipirulás;
- szájszárazság;
- étvágyfokozódás.

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- a vér káliumszintjének csökkenése;
- a vér kreatininszintjének növekedése;
- fehérjék jelenléte a vizeletben;
- a vér koleszterinszintjének növekedése.

Az izom leépülése, csontlágyulás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), izomfájdalom, izomgyengeség és a vér kálium- vagy foszfátszintjének csökkenése fordulhat elő, a vesecsatornák sejtjeinek károsodása következtében.

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a napfényre adott reakció által okozott, viszkető bőrkiütés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagolásonfeltüntetett lejárati idő „Felhasználható:” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

30 tablettát tartalmazó tartály: A címkén és/vagy a dobozon megadott helyre jegyezze fel azt a dátumot, amikor felbontotta a tartályt. Az első felnyitás után 60 napon belül felhasználandó.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan?

- A készítmény hatóanyagai az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg efavirenzet, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (maleát formájában) tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők a filmtablettában a kroszkarmellóz-nátrium, a hidroxipropilcellulóz, az alacsonyan szubsztituált hidroxipropilcellulóz, a magnézium-sztearát, a mikrokristályos cellulóz, a vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid, a nátrium-metabiszulfit (E223), a laktóz-monohidrát és a vörös vas-oxid (E172).
- Ez a gyógyszer nátrium-metabiszulfitot (E223) és laktózt tartalmaz. Lásd 2. pont.
- A tabletta filmbevonatának egyéb összetevői: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), makrogol, polivinil- alkohol, talkum, titán-dioxid (E171).

Milyen az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmtabletta rózsaszín, kapszula alakú tabletta egyik oldalán „M”, másik oldalán „TME” jelöléssel.

Ez a gyógyszer 30 db vagy 90 filmtablettát és „DO NOT EAT” („NEM FOGYASZTHATÓ”) feliratú nedvességmegkötő betétet tartalmazó műanyag tartályban, valamint 3, egyenként 30 filmtablettát tartalmazó tartály alkotta, összesen 90 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Ez a gyógyszer 30 és 90 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban és 30 × 1 és 90 × 1 tablettát tartalmazó, perforált, egyadagos buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

Gyártó
Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., Komárom, 2900,
Magyarország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.