PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (vo forme maleátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg disiričitanu sodného a 105,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružová bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly so skosenou hranou s rozmermi približne 21 mm × 11 mm, s vyrazeným nápisom „M“ na jednej strane a „TME“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Nie sú k dispozícii údaje podporujúce kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s inými antiretrovírusovými liekmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí
Odporúčaná dávka lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je jedna tableta užívaná perorálne jedenkrát denne.

Ak pacient vynechá dávku lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan v rámci 12 hodín od bežného užitia, musí užiť Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan čo možno najskôr a pokračovať podľa obvyklej dávkovacej schémy. Ak pacient vynechá dávku lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan o viac ako 12 hodín a už je skoro čas na ďalšiu dávku, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v bežnej dávkovacej schéme.

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

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

Predpokladá sa, že expozícia tenofoviru (AUC) sa po podaní lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nalačno zníži približne o 30 % v porovnaní s individuálnou zložkou tenofovir-dizoproxilom podaným s jedlom (pozri časť 5.2). Údaje o klinickom význame zníženia farmakokinetickej expozície nie sú k dispozícii. U virologicky suprimovaných pacientov možno očakávať obmedzený klinický význam tohto zníženia (pozri časť 5.1).

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

Ak dôjde k ukončeniu liečby liekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, je potrebné vziať na vedomie dlhý polčas efavirenzu (pozri časť 5.2) a dlhé vnútrobunkové polčasy emtricitabínu a tenofoviru. Vzhľadom na variabilnosť týchto parametrov medzi pacientmi a výhrady týkajúce sa rozvoja rezistencie je potrebné riadiť sa usmerneniami pre liečbu HIV, pričom treba vziať do úvahy aj dôvod ukončenia liečby.

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
Pri podávaní lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan starším pacientom je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa neodporúča pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min.). U pacientov so stredne

ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávkovacieho intervalu emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu, ktorý nie je možné dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetika kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmala. Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh-Turcotte (CPT), trieda A) môžu byť liečení zvyčajnou odporúčanou dávkou lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Pacientov je nutné starostlivo sledovať z dôvodu nežiaducich reakcií, obzvlášť z dôvodu príznakov zo strany nervového systému súvisiacich s efavirenzom (pozri časti 4.3 a 4.4).
Keď sa ukončí liečba liekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV, týchto pacientov treba dôkladne sledovať z dôvodu dôkazu exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Tablety lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa užívajú jedenkrát denne a majú sa prehltnúť celé a zapiť vodou.

4.3 Kontraindikácie

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

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

Súbežné podávanie s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo ergotovými alkaloidmi (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín a metylergonovín). Kompetícia efavirenzu o cytochróm P450 (CYP) 3A4 môže viesť k inhibícii metabolizmu a môže byť dôvodom vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií (napríklad srdcové arytmie, predĺžená sedácia alebo útlm dýchania) (pozri časť 4.5).

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

Súbežné podávanie s vorikonazolom. Efavirenz významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu, pričom vorikonazol tiež významne zvyšuje plazmatické koncentrácie efavirenzu. Keďže Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je kombinovaný liek s fixnou dávkou, dávka efavirenzu sa nemôže meniť (pozri časť 4.5).

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

Podávanie u pacientov s:
- rodinnou anamnézou náhlej smrti alebo vrodeným predĺžením QTc intervalu v elektrokardiogramoch alebo s akýmkoľvek iným klinickým ochorením, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval,

- anamnézou symptomatických srdcových arytmií alebo s klinicky relevantnou bradykardiou alebo s kongestívnym srdcovým zlyhaním sprevádzaným zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory,
- závažne narušenou elektrolytovou rovnováhou, napr. hypokalémia alebo hypomagnezémia.

Súbežné podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (proarytmia).
K týmto liekom patria:
- antiarytmiká triedy IA a III,
- neuroleptiká a antidepresíva,
- niektoré antibiotiká vrátane niektorých látok týchto tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká,
- niektoré nesedatívne antihistaminiká (terfenadín, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- niektoré antimalariká,
- metadón (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie s inými liekmi

Keďže efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil je fixnou kombináciou, nemá sa podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi rovnaké účinné látky, emtricitabín alebo tenofovir-dizoproxil. Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nemá súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi efavirenz, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania, napr. s rifampicínom (pozri časť 4.2). Vzhľadom na podobnosti s emtricitabínom sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nemá podávať súbežne s inými cytidínovými analógmi, ako je lamivudín (pozri časť 4.5).
Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nemá podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom ani s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid.

Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sa neodporúča, pretože sa očakáva, že plazmatické koncentrácie velpatasviru a voxilapreviru sa po súbežnom podaní s efavirenzom znížia, čo vedie k zníženiu terapeutického účinku sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru (pozri časť 4.5).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s inými antiretrovírusovými liekmi.

Súbežné použitie výťažkov z *ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Prechod z antiretrovírusového režimu na báze inhibítorov proteáz (PI)

Z údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, vyplýva, že u pacientov na antiretrovírusovom režime na báze PI môže prechod na kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil viesť k zníženiu odpovede na liečbu (pozri časť 5.1). Týchto pacientov treba starostlivo sledovať na zvýšenie vírusovej záťaže a na nežiaduce reakcie, keďže je profil bezpečnosti efavirenzu odlišný ako u proteázových inhibítorov.

Oportúnne infekcie

U pacientov užívajúcich efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil alebo akúkoľvek inú antiretrovírusovú terapiu môže naďalej dochádzať k vzniku oportúnnych infekcií a iných komplikácií

infekcie HIV, a preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou pacientov s ochoreniami súvisiacimi s HIV.

Vplyv jedla

Podanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s jedlom môže zvýšiť expozíciu efavirenzu (pozri časť 5.2) a môže viesť k zvýšeniu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Odporúča sa užívať efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nalačno, najlepšie pred spaním.

Ochorenie pečene

U pacientov s významnými základnými poruchami pečene nebola stanovená farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (pozri časť 5.2). Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Keďže efavirenz sa metabolizuje najmä systémom CYP, pri podávaní kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil pacientom s miernou poruchou funkcie pečene je potrebná obozretnosť. Týchto pacientov treba starostlivo sledovať sledovať z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s efavirenzom, najmä symptómov nervového systému. Ochorenie pečene u pacientov je potrebné pravidelne vyhodnocovať pomocou laboratórnych testov (pozri časť 4.2).

U pacientov s existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy dochádza počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) k zvýšenej frekvencii abnormalít vo funkcii pečene a treba ich sledovať v súlade so štandardnou praxou. Ak je prítomný dôkaz zhoršenia ochorenia pečene alebo pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz väčšie ako 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, je potrebné zvážiť prínos pokračovania liečby kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil oproti potenciálnym rizikám signifikantnej toxicity pečene. U takýchto pacientov sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených inými liekmi súvisiacimi s pečeňovou toxicitou sa odporúča aj sledovanie pečeňových enzýmov.

Hepatické udalosti
Po uvedení lieku na trh boli tiež hlásené prípady zlyhania pečene u pacientov bez existujúceho ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov (pozri časť 4.8). Sledovanie pečeňových enzýmov treba zvážiť u všetkých pacientov nezávisle od existujúcej dysfunkcie pečene alebo iných rizikových faktorov.

Pacienti so súbežnou infekciou zapríčinenou vírusmi HIV a hepatitídy B (HBV) alebo C (HCV)
U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených CART je zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií.

Na optimálnu liečbu HIV infekcie u pacientov súbežne infikovaných vírusom HBV je potrebné, aby sa lekári riadili súčasnými usmerneniami pre liečbu HIV.

V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si tiež pozrite príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil pri liečbe chronickej infekcie HBV sa neskúmali. Emtricitabín a tenofovir samostatne a v kombinácii preukázali vo farmakodynamických štúdiách účinok proti HBV (pozri časť 5.1). Z obmedzených klinických skúseností vyplýva, že emtricitabín a tenofovir-dizoproxil pôsobia proti HVB, keď sa používajú v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na kontrolu infekcie HIV. Prerušenie terapie kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV môže súvisieť so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti, ktorí sú súbežne infikovaní vírusmi HIV a HBV a ktorí prestanú užívať kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, musia byť najmenej štyri mesiace po zastavení liečby kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-

dizoproxil starostlivo sledovaní pomocou klinických a laboratórnych vyšetrení. V prípade potreby bude možno potrebné obnoviť liečbu hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou sa neodporúča prerušiť liečbu, pretože exacerbácia hepatitídy po ukončení liečby môže viesť k dekompenzácii pečene.

Predĺženie QTc intervalu

Predĺženie QTc intervalu bolo pozorované pri užívaní efavirenzu (pozri časti 4.5 a 5.1). U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku Torsade de Pointes alebo u tých, ktorí užívajú lieky, u ktorých je známe riziko vzniku Torsade de Pointes, zvážte alternatívy liečiv efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil.

Psychické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené psychické nežiaduce reakcie. Zdá sa, že pacienti s predchádzajúcou anamnézou psychických porúch majú väčšie riziko závažných psychických nežiaducich reakcií. Najmä ťažká depresia bola častejšia u pacientov s anamnézou depresie. Po uvedení lieku na trh boli tiež hlásené prípady ťažkej depresie, smrť v dôsledku samovraždy, bludy, psychotické správanie a katatónia. Pacienti majú byť poučení, že ak sa objavia príznaky, ako je ťažká depresia, psychóza alebo samovražedné úmysly, majú ihneď kontaktovať svojho lekára, aby posúdil možnosť, či symptómy súvisia s použitím efavirenzu a ak áno, aby určil, či riziko pokračujúcej liečby nepreváži nad prínosom (pozri časť 4.8).

Symptómy nervového systému

Často hlásenými nežiaducimi účinkami u pacientov užívajúcich v klinických štúdiách efavirenz 600 mg denne sú symptómy zahŕňajúce okrem iného závrat, nespavosť, somnolenciu, poruchy koncentrácie a abnormálne sny. V klinických štúdiách s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom sa tiež pozoroval závrat. V klinických štúdiách s emtricitabínom bola hlásená bolesť hlavy (pozri časť 4.8). Symptómy nervového systému súvisiace s efavirenzom sa zvyčajne začnú počas prvého dňa alebo prvých dvoch dní terapie a spravidla ustúpia po prvých dvoch až štyroch týždňoch. Pacienti majú byť informovaní, že ak sa objavia tieto časté príznaky, pravdepodobne sa zlepšia pri pokračovaní v liečbe a nepredikujú následný nástup niektorého z menej častých psychických symptómov.

Záchvaty

U pacientov užívajúcich efavirenz sa pozorovali kŕče, spravidla v prípade známej anamnézy záchvatov. Pacienti, ktorí súbežne užívajú antikonvulzíva metabolizované najmä pečeňou, ako je fenytoín, karbamazepín a fenobarbital, môžu vyžadovať pravidelné sledovanie plazmatických hladín. V štúdii skúmajúcej liekové interakcie boli plazmatické koncentrácie karbamazepínu znížené, keď sa karbamazepín podával súbežne s efavirenzom (pozri časť 4.5). U každého pacienta s anamnézou záchvatov je potrebná obozretnosť.

Porucha funkcie obličiek

Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min.). Pacienti so stredne tažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek potrebujú úpravu dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu, ktorú nie je možné dosiahnuť kombinovanou tabletou (pozri časti 4.2 a 5.2). Treba sa vyhnúť použitiu kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil so súbežným alebo nedávnym použitím nefrotoxických liekov. Ak sa súbežnému použitiu kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a nefrotických liekov (napr. aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir, interleukín-2) nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom s rizikovými faktormi pre renálnu dysfunkciu boli po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID)

hlásené prípady akútneho zlyhania obličiek. Ak sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil podáva súbežne s liekom NSAID, musí sa dostatočne sledovať renálna funkcia.

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

Pred nasadením terapie kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa u všetkých pacientov odporúča vypočítať klírens kreatinínu a tiež sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a fosfát v sére) po dvoch až štyroch týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a následne po každých troch až šiestich mesiacoch u pacientov bez renálnych rizikových faktorov. U pacientov s renálnou dysfunkciou v anamnéze alebo u pacientov s rizikom vzniku renálnej dysfunkcie sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Ak je fosfát v sére < 1,5 mg/dl (0,48 mmólu/l) alebo klírens kreatinínu znížený na < 50 ml/min. u akéhokoľvek pacienta užívajúceho kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, musí sa v priebehu jedného týždňa znova vyhodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií glukózy v krvi, draslíka v krvi a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Keďže efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil je kombinovaný liek a dávkovací interval jednotlivých zložiek sa nemôže zmeniť, liečba kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa musí prerušiť u pacientov s potvrdeným klírensom kreatinínu < 50 ml/min. alebo poklesom fosfátu v sére na < 1,0 mg/dl (0,32 mmólu/l). Prerušenie liečby kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, pokiaľ sa nezistí žiadna iná príčina. Keď je indikované ukončenie liečby jednou zo zložiek kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil alebo keď je potrebná úprava dávky, sú k dispozícii samostatné prípravky efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu.

Účinky na kosti

Abnormality kostí, ako je osteomalácia, ktoré sa môžu prejavovať ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí, a ktoré môžu občas prispievať k fraktúram, môžu byť spojené s proximálnou renálnou tubulopatiou indukovanou tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.8).

V randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaniach v trvaní do 144 týždňov sa u pacientov infikovaných HIV alebo HBV pri použití tenofovir-dizoproxilu pozorovalo zníženie hustoty minerálov v kostiach (*bone mineral density*, BMD). Po ukončení liečby sa toto zníženie BMD zvyčajne zmiernilo.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu obsahujúceho posilnený proteázový inhibítor. Celkove vzhľadom na abnormality kostí spojené s tenofovir-dizoproxilom a obmedzenia dlhodobých údajov o vplyve tenofovir-dizoproxilu na zdravie kostí a riziko fraktúr majú byť u pacientov s osteoporózou alebo so zlomeninami kostí v anamnéze zvážené alternatívne režimy liečby.

Pri podozrení na abnormality kostí alebo pri jej zistení má byť zabezpečená vhodná konzultácia.

Kožné reakcie

Pri jednotlivých zložkách kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil bola hlásená mierna až stredne závažná vyrážka. Vyrážka spojená s efavirenzovou zložkou zvyčajne ustúpi počas pokračujúcej liečby. Vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy môžu zlepšiť znášanlivosť a urýchliť ústup vyrážky. U menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom bola hlásená závažná vyrážka spojená s pľuzgiermi, mokvavou deskvamáciou alebo ulceráciou (pozri časť 4.8). Výskyt multiformného erytému alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bol približne 0,1%. Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa musí vysadiť u pacientov, u ktorých vznikne závažná vyrážka spojená s pľuzgiermi, deskvamáciou, postihnutím slizníc alebo horúčkou. Skúsenosti

s efavirenzom u pacientov, ktorí vysadili iné antiretrovirálne lieky triedy nenukleotidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI), sú obmedzené. Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča u pacientov, ktorí mali život ohrozujúcu kožnú reakciu (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) pri užívaní NNRTI.

Hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pre prírastok hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými usmerneniami pre liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov sa majú liečiť klinicky vhodným spôsobom.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu v rôznej miere ovplyvniť mitochondriálnu funkciu, čo sa najviac prejavuje pri stavudíne, didanozíne a zidovudíne. Boli hlásené prípady mitochondriálnej dysfunkcie u HIV negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto prípady sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto udalosti boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy v prípade každého dieťaťa vystaveného nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, najmä neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné vnútroštátne odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktivácie

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

Boli tiež hlásené autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktivácie; hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

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

Pacienti s mutáciami HIV-1

U pacientov s mutáciami HIV-1, K65R, M184V/I alebo K103N sa treba vyhnúť použitiu kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (pozri časti 4.1 a 5.1).

Starší ľudia

Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neskúmala u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je pravdepodobnejšie zníženie funkcie pečene alebo obličiek, preto je pri liečbe starších pacientov kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil potrebná opatrnosť (pozri časti 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 7,5 mg disiričitanu sodného v dávke, čo môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 105,5 mg laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže liek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré sa zistili v prípade týchto liekov individuálne, sa môžu vyskytnúť aj pri lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Interakčné štúdie s týmito liekmi sa uskutočnili len u dospelých.

Keďže efavirenz/emtricitabín/tenofovir dizoproxil je fixná kombinácia, nemá sa podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi tieto zložky, emtricitabín alebo tenofovir-dizoproxil. Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nemá súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi efavirenz, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania, napr. s rifampicínom (pozri časť 4.2). Vzhľadom na podobnosti s emtricitabínom sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nemá podávať súbežne s inými cytidínovými analógmi, ako je lamivudín. Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nemá podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom ani s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid.

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

Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a metamizolu, ktorý je induktorom metabolizujúcich enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže viesť k zníženiu koncentrácií efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu v plazme s potenciálnym poklesom v klinickej účinnosti. Preto pri súbežnom podávaní metamizolu a efavirenzu/emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu odporúčame postupovať opatrne, pričom treba pozorne monitorovať klinickú odpoveď a/alebo hladiny liekov.

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

In vitro a klinické farmakokinetické interakčné štúdie preukázali, že možnosť interakcií prostredníctvom CYP zahŕňajúcich emtricitabín a tenofovir-dizoproxil s inými liekmi je nízka.

Interakcia s testom na kanabinoidy

Efavirenz sa neviaže na kanabinoidné receptory. Pri niektorých skríningových testoch u neinfikovaných subjektov a subjektov infikovaných vírusom HIV, ktorí užívali efavirenz, boli hlásené falošne pozitívne výsledky testov na prítomnosť kanabinoidov v moči. V týchto prípadoch sa odporúča potvrdzujúce testovanie pomocou špecifickejších metód ako je plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria.

Kontraindikácie pri súbežnom používaní

Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo ergotovými alkaloidmi (napríklad s ergotamínom, dihydroergotamínom, ergonovínom a metylergonovínom), pretože inhibícia ich metabolizmu môže viesť k závažným, život ohrozujúcim udalostiam (pozri časť 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir (pozri časť 4.3 a tabuľku 1).

Vorikonazol: Súbežné podávanie štandardných dávok efavirenzu a vorikonazolu je kontraindikované. Keďže efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil je liek s fixnou kombináciou dávok, dávka efavirenzu sa nemôže meniť; preto sa vorikonazol a kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nesmú podávať súbežne (pozri časť 4.3 a tabuľku 1).

Ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum): Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a ľubovníka bodkovaného alebo rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný je kontraindikované. Plazmatické hladiny efavirenzu sa môžu pri súčasnom užívaní ľubovníka bodkovaného znížiť v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich liek a/alebo transportných proteínov účinkom ľubovníka bodkovaného. Ak už pacient ľubovník bodkovaný užíva, prerušte jeho užívanie, skontrolujte vírusové hladiny a ak je to možné, aj hladiny efavirenzu. Pri prerušení užívania ľubovníka bodkovaného sa môžu hladiny efavirenzu zvýšiť. Indukčný účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávať najmenej 2 týždne po prerušení liečby (pozri časť 4.3).

Lieky predlžujúce interval QT: efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil je kontraindikovaný pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, a ktoré by mohli viesť ku vzniku Torsade de Pointes, ako sú: antiarytmiká triedy IA a III, neuroleptiká a antidepresíva, niektoré antibiotiká vrátane niektorých látok týchto tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká, niektoré nesedatívne antihistaminiká (terfenadín, astemizol), cisaprid, flekainid, niektoré antimalariká a metadón (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie sa neodporúča

Atazanavir/ritonavir: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby sa stanovilo odporúčanie pre dávkovanie atazanaviru/ritonaviru v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Preto sa súbežné podávanie kombinácií atazanavir/ritonavir a efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil neodporúča (pozri tabuľku 1).

Didanozín: Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a didanozínu sa neodporúča (pozri tabuľku 1).

Sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Praziquantel: Súbežné užívanie efavirenzu s praziquantelom sa neodporúča kvôli významnému poklesu koncentrácií praziquantelu v plazme, pričom hrozí riziko neúspešnej liečby v dôsledku

zvýšeného pečeňového metabolizmu spôsobeného efavirenzom.V prípade, že je kombinácia potrebná, je možné zvážiť zvýšenú dávku praziquantelu.

Lieky, ktoré sa eliminujú obličkami: Keďže emtricitabín a tenofovir sa eliminujú hlavne obličkami, súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s liekmi, ktoré znižujú renálnu funkciu alebo súťažia o aktívnu tubulárnu sekréciu (napr. cidofovir), môže zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil so súbežným alebo nedávnym použitím nefrotoxických liekov. Niektoré príklady okrem iného zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2 (pozri časť 4.4).

Ďalšie interakcie

Interakcie medzi kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil alebo jej jednotlivou zložkou (zložkami) a ďalšími liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“, dvakrát denne ako „b.i.d.“, jedenkrát denne ako „q.d.“ a jedenkrát každých 8 hodín ako „q8h“). Ak sú dostupné, v zátvorkách sú uvedené 90 % intervaly spoľahlivosti.

Tabuľka 1: Interakcie medzi kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil alebo jej jednotlivými zložkami a ďalšími liekmi

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
ANTIINFEKTÍVA		
Antivirotiká na HIV		
Proteázové inhibítory		
Atazanavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 až ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 až ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 až ↑ 10) Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru s tenofovirom viedlo k zvýšenej expozícii tenofoviru. Vyššie koncentrácie tenofoviru by mohli zvýšiť nežiaduce udalosti súvisiace s tenofovirom vrátane porúch obličiek.	Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., všetky podávané s jedlom)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % až ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., všetky podávané s jedlom)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % až ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/ ** (↓ 5 % až ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 až ↑ 49) (Indukcia CYP3A4). * V porovnaní s atazanavirom 300 mg/ritonavirom 100 mg q.d. užívanými večer bez efavirenzu. Toto zníženie C_{min} atazanaviru by mohlo negatívne ovplyvniť účinnosť atazanaviru. ** na základe porovnania z minulosti. Súbežné podávanie efavirenzu s atazanavirom/ ritonavirom sa neodporúča.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * nižšia dávka ako sú odporúčané dávky; podobné zistenia sa očakávajú pri odporúčaných dávkach.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (Indukcia CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (Inhibícia CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil v kombinácii s darunavirom/ritonavirom 800/100 mg raz denne denne môže viesť k suboptimálnej C_{min} darunaviru. Ak sa efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil použije v kombinácii s darunavirom/ritonavirom, má sa použiť režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne. Darunavir/ritonavir sa má používať obozretne v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Pozri riadok s ritonavirom nižšie. Môže byť indikované monitorovanie funkcie obličiek, najmä u pacientov so základným systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxické lieky.
Darunavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) * nižšia dávka ako je odporúčaná dávka	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala. Na základe odlišných dráh eliminácie sa neočakáva žiadna interakcia.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Nepozorovala sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a fosamprenavir/ritonavir sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky. Pozri riadok s ritonavirom nižšie.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/ 200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % Podobné zníženie expozícií indinaviru sa pozorovalo, keď sa indinavir v dávkovaní 1 000 mg q8h podával s efavirenzom v dávkovaní 600 mg q.d. (Indukcia CYP3A4). Informácie o súbežnom podávaní efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s proteázovým inhibítorom sú uvedené v časti o ritonavire nižšie.	Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby sa stanovilo odporúčanie pre dávkovanie indinaviru v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Aj keď klinický význam znížených koncentrácií indinaviru nebol stanovený, rozsah pozorovanej farmakokinetickej interakcie treba vziať do úvahy pri výbere režimu obsahujúceho efavirenz, zložku kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, aj indinavir.
Indinavir/emtricitabín (800 mg q8h/ 200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/tenofovir-dizoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 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 až ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 až ↑ 66) Vyššie koncentrácie tenofoviru by mohli zvýšiť nežiaduce udalosti súvisiace s tenofovirom vrátane porúch obličiek.	Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby sa stanovilo odporúčanie pre dávkovanie lopinaviru/ritonaviru v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Súbežné podávanie lopinaviru/ritonaviru a kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča.
Lopinavir/ritonavir mäkké kapsuly alebo perorálny roztok/efavirenz	Výrazné zníženie expozície lopinaviru vyžadujúce úpravu dávky lopinaviru/ritonaviru. Použitie v kombinácii s efavirenzom a dvoma NRTI, 533/133 mg lopinaviru/ritonaviru (mäkké kapsuly) dvakrát denne viedlo k podobným plazmatickým koncentráciám lopinaviru v porovnaní s lopinavirom/ritonavirom (mäkké kapsuly) 400/100 mg dvakrát denne bez efavirenzu (údaje z minulosti).	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Koncentrácie lopinaviru: ↓ 30 – 40 % Koncentrácie lopinaviru: podobné lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne bez efavirenzu. Úprava dávky lopinaviru/ritonaviru je potrebná, keď sa podáva s efavirenzom. Informácie o súbežnom podávaní efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s proteázovým inhibítorom sú uvedené v časti o ritonavire nižšie.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC ráno: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33) AUC večer: ↔ C_{max}ráno: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38) C_{max}večer: ↔ C_{min}ráno: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86) C_{min}večer: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46) (inhibícia oxidatívneho metabolizmu sprostredkovaného CYP) Keď sa efavirenz podával s ritonavirom v dávke 500 mg alebo 600 mg dvakrát denne, kombinácia nebola dobre tolerovaná (vyskytli sa napríklad závraty, nevoľnosť, parestézia a zvýšená hladina pečeňových enzýmov). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o tolerovateľnosti efavirenzu s ritonavirom v nízkej dávke (100 mg jedenkrát alebo dvakrát denne).	Súbežné podávanie ritonaviru v dávkach 600 mg a kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča. Keď sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil používa s ritonavirom v nízkej dávke, treba vziať do úvahy možnosť zvýšenia výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s efavirenzom v dôsledku možnej farmakodynamickej interakcie.
Ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Sachinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcia sa neskúmala. Informácie o súbežnom podávaní efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s proteázovým inhibítorom sú uvedené v časti o ritonavire nižšie.	Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby sa stanovilo odporúčanie pre dávkovanie sachinaviru/ritonaviru v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Súbežné podávanie sachinaviru/ritonaviru a kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča. Použitie efavirenzu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu v kombinácii so sachinavirom ako jediným proteázovým inhibítorom sa neodporúča.
Sachinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilu so sachinavirom posilneným ritonavirom sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.	
Sachinavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Antagonista CCR5		
Maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maravirok: AUC_{12h}: ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrácie efavirenzu sa nemerali, neočakáva sa žiadny účinok.	Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre liek obsahujúci maravirok.
Maravirok/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Koncentrácie tenofoviru sa nemerali, neočakáva sa žiadny účinok.	
Maravirok/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Inhibítor prenosu reťazcov integrázou		
Raltegravir/efavirenz (400 mg jedna dávka/−)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C_{12h}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (Indukcia UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a raltegravir sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Raltegravir/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./−)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C_{12h}: ↑ 3 % C_{max}: ↑ 64 % (mechanizmus interakcie nie je známy) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C_{12h}: ↓ 13 % C_{max}: ↓ 23 %	
Raltegravir/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
NRTI a NNRTI		
NRTI/efavirenz	Neuskutočnili sa konkrétne interakčné štúdie s efavirenzom a NRTI okrem štúdií s lamivudínom, zidovudínom a tenofovir-dizoproxilom. Nezistili sa klinicky významné interakcie a ani sa neočakávajú, pretože NRTI sa metabolizujú inou cestou ako efavirenz a pravdepodobne nebudú súťažiť o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy.	Vzhľadom na podobnosť medzi lamivudínom a emtricitabínom sa zložka kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nemá podávať súbežne s lamivudínom (pozri časť 4.4).
NNRTI/efavirenz	Interakcia sa neskúmala.	Keďže použitie dvoch NNRTI nepreukázalo žiadny prínos, pokiaľ ide o účinnosť a bezpečnosť, súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a ďalšieho NNRTI sa neodporúča.
Didanozín/tenofovir-dizoproxil	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu vedie k 40 – 60 % zvýšeniu systémovej expozície didanozínu.	Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a didanozínu sa neodporúča.
Didanozín/efavirenz	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii (mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Didanozín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	Zvýšené systémové vystavenie sa didanozínu môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatitídy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené so značným poklesom počtu CD4 buniek, pravdepodobne z dôvodu intracelulárnej interakcie zvyšujúcej hladinu fosforylovaného (t. j. aktívneho) didanozínu. Dávka didanozínu znížená na 250 mg súbežne podávaná s tenofovir-dizoproxilom bola spojená s hláseniami vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách na liečbu infekcie HIV-1.
Antivirotiká na hepatitídu C		
Elbasvir/grazoprevir + efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % Cmax: ↓ 45 % (Indukcia cytochrómu CYP3A4 alebo P-gp – účinok na elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (Indukcia cytochrómu CYP3A4 alebo P-gp – účinok na elbasvir) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože to môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir. Táto strata je spôsobená významným znížením plazmatických koncentrácií elbasviru/grazopreviru spôsobeným indukciou CYP3A4 alebo P-gp. Ďalšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre elbasvir/grazoprevir.

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	*Očakáva sa:* glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom, zložkou lieku efavirenz/emtricitabín/tenofovir, môže významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenz/emtricitabín/tenofovir sa neodporúča. Ďalšie informácie sú uvedené v informáciách o predpisovaní glekapreviru/pibrentasviru.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/ 400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 až ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 až ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 až ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 až ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 až ↑ 197)	Úprava dávky sa neodporúča. Zvýšená expozícia tenofoviru by mohla zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s tenofovir-dizoproxilom vrátane porúch obličiek. Funkciu obličiek treba pozorne sledovať (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 až ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 až ↑ 143)	Očakáva sa, že súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru zníži plazmatické koncentrácie velpatasviru a voxilapreviru. Súbežné podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a sofosbuviru/velpatasviru alebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg raz denne) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg raz denne)	Interakcia sa študovala len so sofosbuvirom/velpatasvirom *Očakávaný výsledok:* Voxilaprevir:↓	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 až ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 až ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a sofosbuvir sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Antibiotiká		
Klaritromycín/efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Klaritromycín: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35) Klaritromycín 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (Indukcia CYP3A4) U 46 % dobrovoľníkov bez infekcie užívajúcich efavirenz a klaritromycín sa vyvinula vyrážka.	Klinický význam týchto zmien v plazmatických hladinách klaritromycínu nie je známy. Môžu sa zvážiť alternatívy klaritromycínu (napr. azitromycín). Iné makrolidové antibiotiká, napríklad erytromycín, sa neskúmali v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.
Klaritromycín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Klaritromycín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Antimykobakteriálne lieky		
Rifabutín/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutín: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (Indukcia CYP3A4)	Denná dávka rifabutínu sa musí zvýšiť o 50 %, keď sa podáva s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil. Treba zvážiť zdvojnásobenie dávky rifabutínu v režimoch, v ktorých sa rifabutín podáva 2-krát alebo 3-krát týždenne v kombinácii s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Klinický účinok tejto úpravy dávkovania nebol dostatočne vyhodnotený. Pri úprave dávkovania treba vziať na vedomie individuálnu znášanlivosť a virologickú odpoveď (pozri časť 5.2).
Rifabutín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Rifabutín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Rifampicín/efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (Indukcia CYP3A4 a CYP2B6)	Keď sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil užíva s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg, ďalších 200 mg efavirenzu/deň (celkovo 800 mg) môže poskytnúť podobnú expozíciu ako denná dávka efavirenzu 600 mg užívaná bez rifampicínu. Klinický účinok tejto úpravy dávkovania nebol dostatočne vyhodnotený. Pri úprave dávkovania treba vziať na vedomie individuálnu znášanlivosť a virologickú odpoveď (pozri časť 5.2). Keď sa podáva kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s rifampicínom, nie je potrebné upraviť dávku rifampicínu.
Rifampicín/tenofovir-dizoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii (mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Antimykotiká		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (zníženie koncentrácií itrakonazolu: indukcia CYP3A4) Hydroxyitrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Keďže sa pre itrakonazol nemôže stanoviť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania, keď sa používa s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, treba zvážiť liečbu iným antimykotikom.
Itrakonazol/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Itrakonazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Posakonazol/efavirenz (–/ 400 mg q.d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (Indukcia UDP-G)	Ak prínos pre pacienta neprevyšuje riziko, súbežnému použitiu posakonazolu a kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa treba vyhnúť.
Posakonazol/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Posakonazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (kompetitívna inhibícia oxidatívneho metabolizmu) Súbežné podávanie štandardných dávok efavirenzu a vorikonazolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).	Keďže efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil je liek s fixnou kombináciou dávok, dávka efavirenzu sa nemôže meniť; preto sa vorikonazol a kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nesmú podávať súbežne.
Vorikonazol/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Vorikonazol/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii (mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Antimalariká		
Artemeter/lumefantrín/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávok po 4 tablety, každá počas 3 dní/ 600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % Dihydroartemisinín (aktívny metabolit): AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % Lumefantrín: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (Indukcia CYP3A4)	Keďže znížené koncentrácie artemeteru, dihydroartemisinínu alebo lumefantrínu môžu viesť k zníženiu účinnosti antimalarík, odporúča sa obozretnosť, keď sa kombinácia efavirenz/ emtricitabín/tenofovir-dizoproxil podáva súbežne s tabletami artemeteru/lumefantrínu.
Artemeter/lumefantrín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Artemeter/lumefantrín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Atovachón a proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg jedna dávka/600 mg q.d.)	Atovachón: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C_{max}: ↔	Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu kombinácií atovachón/proguanil a efavirenz/emtricitabín/tenofovir -dizoproxil.
Atovachón a proguanil hydrochlorid/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Atovachón a proguanil hydrochlorid/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
ANTIKONVULZÍVA		
Karbamazepín/efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (zníženie koncentrácií karbamazepínu: indukcia CYP3A4; zníženie koncentrácií efavirenzu: indukcia CYP3A4 a CYP2B6) Súbežné podávanie vyšších dávok efavirenzu alebo karbamazepínu sa neskúmalo.	Pre použitie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s karbamazepínom sa nemôže stanoviť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávky. Treba zvážiť iné antikonvulzívum. Plazmatické hladiny karbamazepínu sa majú pravidelne sledovať.
Karbamazepín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Karbamazepín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Fenytoín, fenobarbital a iné antikonvulzíva, ktoré sú substrátmi izozýmov CYP	Interakcia s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Je možné zníženie alebo zvýšenie plazmatických koncentrácií fenytoínu, fenobarbitalu a iných antikonvulzív, ktoré sú substrátmi izozýmov CYP s efavirenzom.	Keď sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil podáva súbežne s antikonvulzívom, ktoré je substrátom izozýmov CYP, je potrebné pravidelné sledovanie hladín antikonvulzíva.
Kyselina valproová/efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Nepozoroval sa klinicky významný účinok na farmakokinetiku efavirenzu. Z obmedzených údajov nevyplýva klinicky významný účinok na farmakokinetiku kyseliny valproovej.	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a kyselina valproová sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky. Pacientov treba sledovať z hľadiska kontroly záchvatov.
Kyselina valproová/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Kyselina valproová/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Vigabatrín/efavirenz Gabapentín/efavirenz	Interakcia sa neskúmala. Neočakávajú sa klinicky významné interakcie, pretože vigabatrín a gabapentín sa vylučujú iba v nezmenenej forme močom a pravdepodobne nebudú súťažiť o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy s efavirenzom.	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a vigabatrín alebo gabapentín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Vigabatrín/emtricitabín Gabapentín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Vigabatrín/tenofovir-dizoproxil Gabapentín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
ANTIKOAGULANCIÁ		
Warfarín/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interakcia sa neskúmala. Efavirenz potenciálne zvyšuje alebo znižuje plazmatické koncentrácie a účinky warfarínu alebo acenokumarolu.	Pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil bude možno potrebná úprava dávky warfarínu alebo acenokumarolu.
ANTIDEPRESÍVA		
Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)		
Sertralín/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertralín: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C_{max}: ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C_{min}: ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C_{min}: ↔ (Indukcia CYP3A4)	Pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa zvýšenia dávky sertralínu majú riadiť podľa klinickej odpovede.
Sertralín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Sertralín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Paroxetín/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroxetín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a paroxetín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Paroxetín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Paroxetín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Fluoxetín/efavirenz	Interakcia sa neskúmala. Keďže fluoxetín má podobný metabolický profil ako paroxetín, t. j. silný inhibičný účinok na CYP2D6, ani v prípade fluoxetínu sa neočakáva žiadna interakcia.	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a fluoxetín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Fluoxetín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Fluoxetín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu		
Bupropión/efavirenz [150 mg jedna dávka (nepretržité uvoľňovanie)/600 mg q.d.]	Bupropión: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) Hydroxybupropión: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (Indukcia CYP2B6)	Zvýšenie dávkovania bupropiónu sa musí riadiť podľa klinickej odpovede, ale maximálna odporúčaná dávka bupropiónu sa nesmie prekročiť. V prípade efavirenzu nie je potrebná úprava dávky.
Bupropión/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Bupropión/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii (mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
KARDIOVASKULÁRNE LIEKY		
Blokátory vápnikového kanála		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75) N-monodesmetyl diltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26) (Indukcia CYP3A4) Zvýšenie farmakokinetických parametrov efavirenzu sa nepovažuje za klinicky významné.	Úpravy dávkovania diltiazemu pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má riadiť podľa klinickej odpovede (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre diltiazem).
Diltiazem/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Diltiazem/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Verapamil, felodipín, nifedipín a nikardipín	Interakcia s efavirenzom, emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom sa neskúmala. Keď sa efavirenz podáva súbežne s blokátorom vápnikového kanála, ktorý je substrátom enzýmu CYP3A4, je možné zníženie plazmatických koncentrácií blokátora vápnikového kanála.	Úpravy dávkovania blokátorov vápnikového kanála pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má riadiť podľa klinickej odpovede (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre blokátor vápnikového kanála).

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii (mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
LIEKY NA ZNÍŽENIE HLADINY LIPIDOV		
Inhibítory HMG Co-A reduktázy		
Atorvastatín/efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatín: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51) Celkové aktívne inhibítory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)	Treba pravidelne sledovať hladinu cholesterolu. Pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil budú možno potrebné úpravy dávky atorvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre atorvastatín).
Atorvastatín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Atorvastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Pravastatín/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatín: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Treba pravidelne sledovať hladinu cholesterolu. Pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil budú možno potrebné úpravy dávky pravastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre pravastatín).
Pravastatín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Pravastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Simvastatín/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatín: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79) Kyselina simvastatínová: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58) Celkové aktívne inhibítory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (Indukcia CYP3A4) Súbežné podávanie efavirenzu s atorvastatínom, pravastatínom alebo simvastatínom neovplyvnilo hodnoty AUC alebo C_{max} efavirenzu.	Treba pravidelne sledovať hladinu cholesterolu. Pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil budú možno potrebné úpravy dávky simvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre simvastatín).
Simvastatín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Simvastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Rosuvastatín/efavirenz	Interakcia sa neskúmala. Rosuvastatín sa vylučuje väčšinou v nezmenenej forme stolicou, a preto sa neočakáva interakcia s efavirenzom.	Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a rosuvastatín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Rosuvastatín/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Rosuvastatín/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
HORMONÁLNA ANTIKONCEPCIA		
Perorálna: Etinylestradiol + norgestimát/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 až ↓ 25) Norelgestromín (aktívny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85) Levonorgestrel (aktívny metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukcia metabolizmu) Efavirenz: žiadna klinicky významná interakcia. Klinický význam týchto účinkov nie je známy.	Okrem hormonálnej antikoncepcie sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
Etinylestradiol/tenofovir-dizoproxil (−/245 mg q.d.)	Etinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimát/etinylestradiol/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
Injekcia: Depomedroxyprogesterón acetát (DMPA)/efavirenz (150 mg IM jedna dávka DMPA)	V 3-mesačnej štúdii skúmajúcej liekové interakcie sa nezistili významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch MPA medzi subjektmi podstupujúcimi antiretrovírusovú liečbu zahŕňajúcu efavirenz a subjektmi, ktorí nepodstúpili žiadnu antiretrovírusovú liečbu. Podobné výsledky zistili aj ďalší skúšajúci, hoci plazmatické hladiny MPA boli v druhej štúdii variabilnejšie. V obidvoch štúdiách ostali plazmatické hladiny progesterónu u subjektov užívajúcich efavirenz a DMPA nízke, konzistentne so supresiou ovulácie.	Vzhľadom na obmedzené dostupné informácie sa okrem hormonálnej antikoncepcie musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
DMPA/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
DMPA/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Implantát: Etonogestrel/efavirenz	Môže sa očakávať znížená expozícia etonogestrelu (indukcia CYP3A4). Po uvedení lieku na trh boli občas hlásené prípady zlyhania antikoncepcie pri použití etonogestrelu u pacientov vystavených efavirenzu.	Okrem hormonálnej antikoncepcie sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
Etonogestrel/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	
Etonogestrel/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	

Liek podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladiny lieku** **Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii** **(mechanizmus)**	**Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
IMUNOSUPRESÍVA		
Imunosupresíva metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcia sa neskúmala. môže sa očakávať ↓ expozícia imunosupresívu (indukcia CYP3A4). Nepredpokladá sa, že tieto imunosupresíva budú mať vplyv na expozíciu efavirenzu.	Možno bude potrebná úprava dávky imunosupresíva. Pri začatí alebo zastavení liečby kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa odporúča starostlivé sledovanie koncentrácií imunosupresíva aspoň dva týždne (kým sa nedosiahnu stabilné koncentrácie).
Takrolimus/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (0,1 mg/ kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovir-dizoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
OPIOIDY		
Metadón/efavirenz (35 – 100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadón: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C_{max}: ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (Indukcia CYP3A4) V štúdii zahŕňajúcej používateľov intravenóznych drog infikovaných vírusom HIV viedlo súbežné podávanie efavirenzu s metadónom k zníženým plazmatickým hladinám metadónu a k abstinenčným príznakom v dôsledku vysadenia opiátov. Dávka metadónu sa zvýšila v priemere o 22 % s cieľom zmierniť abstinenčné príznaky.	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu spolu s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil vzhľadom na riziko predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.3).

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú k dispozícii (mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Matadón/tenofovir-dizoproxil (40 – 110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadón: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Metadón/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Buprenorfín/naloxón/efavirenz	Buprenorfín: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfín: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Nepozorovala sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Napriek zníženiu expozície buprenorfínu sa u žiadneho pacienta nevyskytli abstinenčné príznaky. Pri súbežnom podávaní s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil bude možno potrebná úprava dávky buprenorfínu.
Buprenorfín/naloxón/emtricitabín	Interakcia sa neskúmala.	
Buprenorfín/naloxón/tenofovir-dizoproxil	Interakcia sa neskúmala.	

[1] Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuviru.

Štúdie uskutočnené s inými liekmi

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

Pri podávaní emtricitabínu so stavudínom, zidovudínom alebo famciklovirom nedošlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám. Pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilu s emtricitabínom alebo ribavirínom nedošlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku (pozri nižšie a časť 5.3)

Ženy užívajúce kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa musia vyhnúť otehotneniu. Ženy v reprodukčnom veku musia pred nasadením kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil absolvovať tehotenský test.

Antikoncepcia u mužov a žien

Počas liečby kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil je vždy potrebné používať bariérovú antikoncepciu v kombinácii s inými antikoncepčnými metódami (napríklad s perorálnou alebo inou hormonálnou antikoncepciou, pozri časť 4.5). Vzhľadom na dlhý polčas efavirenzu sa počas 12 týždňov po ukončení užívania kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil odporúča použitie primeraných antikoncepčných opatrení.

Gravidita

Efavirenz: V minulosti sa vyskytlo sedem prípadov konzistentných s chybami nervovej trubice vrátane meningomyelokély, pričom všetky prípady sa vyskytli u matiek vystavených režimom obsahujúcim efavirenz (okrem kombinovaných tabliet s pevnou dávkou obsahujúcich efavirenz) v prvom trimestri. Boli hlásené ďalšie dva prípady (1 očakávaný prípad a 1 prípad z minulosti) vrátane udalostí konzistentných s chybami nervovej trubice súvisiacimi s kombinovanou tabletou obsahujúcou efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil v pevnej dávke. Príčinný vzťah týchto udalostí k použitiu efavirenzu nebol stanovený a menovateľ nie je známy. Keďže chyby nervovej trubice sa vyskytujú do prvých 4 týždňov vývoja plodu (počas ktorých sú nervové trubice uzavreté), toto potenciálne riziko by sa týkalo žien vystavených efavirenzu počas prvého trimestra gravidity.

Od júla 2013 prijal Register tehotenstiev s antiretrovírusovou liečbou (APR) očakávané hlásenia o 904 tehotenstvách s expozíciou režimom obsahujúcim efavirenz v prvom trimestri, s následnými pôrodmi 766 živo narodených detí. U jedného dieťaťa bola hlásená chyba nervovej trubice a frekvencia a vzorec iných vrodených chýb boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u detí vystavených režimom neobsahujúcim efavirenz a tiež u detí s negatívnym výsledkom pri kontrole zameranej na HIV. Výskyt chýb nervovej trubice v celkovej populácii je v ozsahu 0,5 – 1 prípad na 1 000 pôrodov živých detí.

Malformácie sa pozorovali na plodoch opíc liečených efivarenzom (pozri časť 5.3).

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

Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.

Dojčenie

Preukázalo sa, že efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch efavirenzu, emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa preto nemá používať počas dojčenia.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u ľudí. Štúdie na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky efavirenzu, emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby efavirenzom, emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom bol však hlásený závrat. Efavirenz môže

tiež spôsobiť poruchu koncentrácie a/alebo somnolenciu. Pacientov je potrebné poučiť, že ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky, nemajú vykonávať potenciálne nebezpečné úlohy, napr. viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Kombinácia efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu sa skúmala u 460 pacientov buď ako kombinovaná tableta obsahujúca efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s pevnou dávkou (štúdia AI266073), alebo ako zložené lieky (štúdia GS-01-934). Nežiaduce reakcie boli celkovo konzistentné s tými, ktoré sa vyskytli v predchádzajúcich štúdiách jednotlivých zložiek. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie, ktoré sa považovali za možno alebo pravdepodobne súvisiace s užívaním kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u pacientov liečených až 48 týždňov v štúdii AI266073, boli psychické poruchy (16 %), poruchy nervovej sústavy (13 %) a gastrointestinálne poruchy (7 %).

Boli hlásené závažné kožné reakcie ako Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém, nervovopsychické nežiaduce reakcie (vrátane závažnej depresie, samovraždy, správania podobného psychóze, záchvatov), závažné hepatické udalosti, pankreatitída a laktátová acidóza (v niektorých prípadoch fatálne).

Tiež boli hlásené zriedkavé prípady poruchy funkcie obličiek, zlyhania obličiek a menej časté prípady proximálnej renálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu), čo niekedy viedlo ku kostným abnormalitám (niekedy prispievali k zlomeninám). U pacientov užívajúcich kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa odporúča sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Prerušenie terapie zahŕňajúcej efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV môže súvisieť so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy (pozri časť 4.4).

Podávanie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s jedlom môže zvýšiť expozíciu efavirenzu a viesť k zvýšeniu frekvencie výskytu nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinickej štúdie a zo skúseností s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a jednotlivými zložkami kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil po uvedení na trh v antiretrovírusovej kombinovanej terapii sú uvedené nižšie v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov, frekvencie a zložky (zložiek) kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, ktorej (ktorým) sa pripisujú nežiaduce reakcie. V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) alebo zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000).

Nežiaduce reakcie súvisiace s použitím kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil:
Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas liečby hlásené v štúdii AI266073 (počas 48 týždňov, n = 203), ktoré sa považovali za možno alebo pravdepodobne súvisiace s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, ktoré však nesúviseli so žiadnou z jednotlivých zložiek kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, zahŕňali:

Časté: – anorexia

Menej časté:
- sucho v ústach,
- nesúvislá reč,
- zvýšená chuť do jedla,
- znížené libido,
- myalgia.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie súvisiace s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil uvedené podľa zložky (zložiek) kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, ktorej (ktorým) sa pripisujú nežiaduce reakcie.

	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabín**	**Tenofovir-dizoproxil**
Poruchy krvi a lymfatického systému:			
Časté		neutropénia	
Menej časté		anémia[1]	
Poruchy imunitného systému:			
Časté		alergická reakcia	
Menej časté	precitlivenosť		
Poruchy metabolizmu a výživy:			
Veľmi časté			hypofosfatémia[2]
Časté	hypertriglyceridémia[3]	hyperglykémia, hypertriglyceridémia	
Menej časté	hypercholesterolémia[3]		hypokaliémia[2]
Zriedkavé			laktátová acidóza
Psychické poruchy:			
Časté	depresia (závažná v 1,6 %)[3], úzkosť[3], abnormálne sny[3], insomnia[3]	abnormálne sny, insomnia	
Menej časté	pokus o samovraždu[3], samovražedné myšlienky[3], psychóza[3], mánia[3], paranoja[3], halucinácie[3], euforická nálada[3], afektívna labilita[3], stav zmätenosti[3], agresivita[3], katatónia[3]		
Zriedkavé	vykonaná samovražda[3,4], bludy[3,4], neuróza[3,4]		
Poruchy nervového systému:			
Veľmi časté		bolesť hlavy	závrat
Časté	poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy[3], somnolencia (2,0 %)[3], bolesť hlavy (5,7 %)[3], porucha pozornosti (3,6 %)[3], závrat (8,5 %)[3]	závrat	bolesť hlavy
Menej časté	kŕče[3], amnézia[3], abnormálne myslenie[3], ataxia[3], abnormálna koordinácia[3], agitácia[3], tremor		
Poruchy oka:			
Menej časté	rozmazané videnie		

	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabín**	**Tenofovir-dizoproxil**
Poruchy ucha a labyrintu:			
Menej časté	tinitus, vertigo		
Poruchy ciev:			
Menej časté	návaly horúčavy		
Poruchy gastrointestinálneho traktu:			
Veľmi časté		hnačka, nauzea	hnačka, vracanie, nauzea
Časté	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	zvýšená hladina amylázy vrátane zvýšenej hladiny pankreatickej amylázy, zvýšená sérová hladina lipázy, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia	bolesť brucha, abdominálna distenzia, flatulencia
Menej časté	pankreatitída		pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest:			
Časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (GGT)	zvýšená sérová hladina AST a/alebo zvýšená sérová hladina ALT, hyperbilirubinémia	zvýšená hladina transamináz
Menej časté	akútna hepatitída		
Zriedkavé	zlyhanie pečene[3,4]		steatóza pečene, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva:			
Veľmi časté	vyrážka (stredne závažná až závažná, 11,6 %, všetky stupne, 18 %)[3]		vyrážka
Časté	pruritus	vezikulobulózna vyrážka, pustulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, vyrážka, pruritus, urtikária, zmena zafarbenia kože (zvýšená pigmentácia)[1]	
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém[3], závažná vyrážka (< 1 %)	angioedém[4]	
Zriedkavé	fotoalergická dermatitída		angioedém

	Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabín**	**Tenofovir-dizoproxil**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:			
Veľmi časté		zvýšená hladina kreatínkinázy	
Časté			znížená hustota minerálov v kostiach
Menej časté			rabdomyolýza[2], svalová slabosť[2]
Zriedkavé			osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a menej často prispieva k fraktúram)[2,4], myopatia[2]
Poruchy obličiek a močových ciest:			
Menej časté			zvýšená hladina kreatinínu, proteinúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconiho syndrómu
Zriedkavé			zlyhanie obličiek (akútne a chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy)[4], nefrogénny diabetes insipidus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:			
Menej časté	gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:			
Veľmi časté			asténia
Časté	únava	bolesť, asténia	

[1] Anémia bola častá a zmena zafarbenia kože (zvýšená pigmentácia) bola veľmi častá po podaní emtricitabínu pediatrickým pacientom.

[2] Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Nepovažuje sa za príčinne súvisiacu s tenofovir-dizoproxilom v neprítomnosti tohto ochorenia.

[3] Ďalšie podrobnosti nájdete v časti 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií.

[4] Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná po uvedení na trh v sledovaní buď efavirenzu, emtricitabínu, alebo tenofovir-dizoproxilu. Kategória frekvencie bola odhadnutá zo štatistického výpočtu na základe celkového počtu pacientov liečených efavirenzom v klinických štúdiách (n = 3 969) alebo pacientov s expozíciou embitricitabínu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n = 1 563) alebo pacientov s expozíciou tenofovir-dizoproxilu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a v rozšírenom prístupovom programe (n = 7 319).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka: V klinických štúdiách efavirenzu boli vyrážky spravidla mierne až stredne závažné makulopapulárne kožné erupcie, ktoré sa vyskytli v priebehu prvých dvoch týždňov od začiatku terapie efavirenzom. U väčšiny pacientov vyrážka ustúpila pri pokračujúcej liečbe efavirenzom v priebehu jedného mesiaca. Pacientom, ktorí prerušili terapiu pre vyrážku, možno znovu nasadiť kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil. Pri opätovnom nasadení kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa odporúča použiť vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy.

Psychické príznaky: Zdá sa, že u pacientov s anamnézou psychických porúch je väčšie riziko závažných psychických nežiaducich reakcií, ktoré sú uvedené v stĺpci efavirenzu v tabuľke 2.

Príznaky nervového systému: Príznaky nervového systému sú časté pri použití efavirenzu, jednej zo zložiek kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil. V klinicky kontrolovaných štúdiách efavirenzu sa vyskytli príznaky nervového systému miernej až závažnej intenzity u 19 % (závažné 2 %) pacientov a u 2 % pacientov sa prerušila liečba pre tieto príznaky. Príznaky nervového systému sa obvykle vyskytnú počas prvého dňa alebo počas prvých dvoch dní liečby efavirenzom a zvyčajne ustúpia po prvých dvoch až štyroch týždňoch. Môžu sa vyskytnúť častejšie, keď sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil užíva súčasne s jedlom, možno z dôvodu zvýšenia plazmatických hladín efavirenzu (pozri časť 5.2). Zdá sa, že podávanie lieku pred spaním zlepšuje znášanlivosť týchto príznakov (pozri časť 4.2).

Zlyhanie pečene súvisiace s efavirenzom: Zlyhania pečene vrátane prípadov u pacientov s dovtedy neexistujúcim ochorením pečene alebo inými identifikovateľnými faktormi bolo niekedy charakterizované prudkým priebehom, ktorý vyústil v niektorých prípadoch do transplantácie alebo úmrtia.

Porucha funkcie obličiek: Keďže kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť poškodenie obličiek, odporúča sa monitorovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.4 a 4.8 v súhrne bezpečnostného profilu). Proximálna renálna tubulopatia zvyčajne ustúpila alebo sa zlepšila po ukončení podávania tenofovir-dizoproxilu. U niektorých pacientov sa však poklesy klírensu kreatinínu úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilu. U pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti súbežne užívajúci nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilu (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza: Prípady laktátovej acidózy boli hlásené pri podávaní tenofovir-dizoproxilu samotného alebo v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Pacienti s predispozičnými faktormi, napríklad ťažkou poruchou funkcie pečene (CPT, trieda C) (pozri časť 4.3) alebo pacienti dostávajúci súbežné lieky, o ktorých sa vie, že vyvolávajú laktátovú acidózu, majú zvýšené riziko, že u nich počas liečby tenofovir-dizoproxilom dôjde k závažnej laktátovej acidóze vrátane smrti.

Metabolické parametre: Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktivácie: U pacientov infikovaných vírusom HIV so závažnou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež hlásené autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

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

<u>Pediatrická populácia</u>

U detí mladších ako 18 rokov nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti. Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa v tejto populácii neodporúča (pozri časť 4.2).

<u>Iné osobitné skupiny pacientov</u>

Starší ľudia: kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neskúmala u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov je pravdepodobnejšie zníženie funkcie pečene alebo obličiek, preto

je pri liečbe starších pacientov kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil potrebná opatrnosť (pozri časti 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, odporúča sa dôkladné sledovanie renálnej funkcie u každého pacienta s miernou poruchou funkcie obličiek liečeného kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV/HBV alebo HCV: V štúdii GS-01-934 sa súbežne infikoval vírusom HBV (n = 13) alebo HCV (n = 26) iba obmedzený počet pacientov. Profil nežiaducich reakcií efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV/HBV alebo HIV/HCV bol podobný profilu, ktorý sa pozoroval u pacientov infikovaných vírusom HIV bez súbežnej infekcie. Zvýšenia AST a ALT sa však podľa očakávania vyskytli v tejto populácii pacientov častejšie ako v celkovej populácii infikovanej vírusom HIV.

Exacerbácie hepatitídy po vysadení liečby: U pacientov s HIV infekciou a súbežnou infekciou vírusom HBV sa môžu po vysadení liečby objaviť klinické a laboratórne dôkazy hepatitídy (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Efavirenz je NNRTI vírusu HIV-1. Efavirenz nekompetitívne inhibuje HIV-1 reverznú transkriptázu (RT) a významne neinhibuje RT alebo bunkové polymerázy (α, β, γ, a δ) kyseliny deoxyribonukleovej (DNA) vírusu ľudskej imunodeficiencie-2 (HIV-2). Emtricitabín je nukleozidový analóg cytidínu. Tenofovir-dizoproxil sa *in vivo* konvertuje na tenofovir, nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg adenozínmonofosfátu.

Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát a tenofovir sa fosforyluje na tenofovirdifosfát. *In vitro* štúdie preukázali, že emtricitabín aj tenofovir sa môžu pri vzájomnej

kombinácii v bunkách plne fosforylovať. Emtricitabíntrifosfát a tenofovirdifosfát kompetitívne inhibujú reverznú transkriptázu HIV-1, čo vedie k ukončeniu DNA reťazca.

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

Elektrofyziológia srdca

Účinok efavirenzu na QTc interval bol hodnotený v nezaslepenom, pozitívnom a placebom kontrolovanom prekríženom skúšaní zameranom na QT s obdobím s jednou fixnou sekvenciou 3 s 3 liečbami u 58 zdravých účastníkov obohatených o polymorfizmus CYP2B6. Stredná hodnota C_{max} efavirenzu u účastníkov s CYP2B6 *6/*6 genotypom po podávaní 600 mg dennej dávky po dobu 14 dní bola 2,25-násobkom strednej hodnoty C_{max} pozorovanej u účastníkov s CYP2B6 *1/*1 genotypom. Bol pozorovaný pozitívny súvis medzi koncentráciou efavirenzu a predĺžením QTc intervalu. Na základe súvisu medzi koncentráciou a QTc intervalom stredná hodnota predĺženia QTc intervalu a jeho horný limit 90 % intervalu spoľahlivosti je 8,7 ms a 11,3 ms u účastníkov s CYP2B6*6/*6 genotypom po podávaní 600 mg dennej dávky po dobu 14 dní (pozri časť 4.5).

Antivírusový účinok *in vitro*

Efavirenz prejavoval antivírusový účinok proti väčšine izolátov, ktoré nepatria do vetvy B (subtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J a N), ale mal znížený antivírusový účinok proti vírusom skupiny O. Emtricitabín vykazoval antivírusový účinok proti HIV-1 vetvám A, B, C, D, E, F a G. Tenofovir vykazoval antivírusový účinok proti HIV-1 vetvám A, B, C, D, E, F, G a O. Emtricitabín aj tenofovir vykazovali kmeňovo špecifický účinok proti HIV-2 a antivírusový účinok proti HBV.

V štúdiách kombinácií *in vitro* hodnotiacich antivírusový účinok efavirenzu v kombinácii s emtricitabínom, efavirenzu v kombinácii s tenofovirom a emtricitabínu v kombinácii s tenofovirom boli pozorované aditívne až synergické antivírusové účinky.

Rezistencia

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

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

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

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

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

- mutácia M184V/I sa pozorovala v 2/19 (10,5 %) analyzovaných izolátoch pacientov zo skupiny efavirenz + emtricitabín + tenofovir-dizoproxil v 10/29 (34,5 %) analyzovaných izolátoch pacientov zo skupiny, ktorá dostávala efavirenz + lamivudín/zidovudín (hodnota p < 0,05, Fisherov presný test porovnávajúci skupinu s emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilom so skupinou s lamivudínom/zidovudínom medzi všetkými pacientmi).
- pri analýze sa nezistil žiaden vírus s mutáciou K65R alebo K70E.
- genotypová rezistencia na efavirenz, prednostne mutácia K103N, sa vyvinula na víruse od 13/19 (68 %) pacientov skupiny s efavirenzom + emtricitabínom + tenofovir-dizoproxilom a na víruse od 21/29 (72 %) pacientov zo skupiny s efavirenzom + lamivudínom/zidovudínom. V tabuľke 3 je uvedený prehľad vývoja mutácie rezistencie.

Tabuľka 3: Vývoj rezistencie v štúdii GS-01-934 v priebehu 144. týždňa

	Efavirenz + emtricitabín + tenofovir-dizoproxil (N = 244)		**Efavirenz + lamivudín/zidovudín (N = 243)**	
Analýza rezistencie do 144. týždňa		19		31
Genotypy pri liečbe	19	(100 %)	29	(100 %)
Rezistencia na efavirenz[1]	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM[2]	0		2	(7 %)

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

[1] Iné mutácie rezistencie na efavirenz zahŕňali A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) a M230L (n = 1).

[2] Mutácie spojené s tymidínovými analógmi zahŕňali D67N (n = 1) a K70R (n = 1).

V otvorenej predĺženej fáze štúdie GS-01-934, v ktorej sa kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil podávala nalačno, sa vyskytli 3 ďalšie prípady rezistencie. Všetci traja pacienti dostávali kombináciu lamivudínu a zidovudínu a efavirenzu s pevnou dávkou počas 144 týždňov a potom prešli na kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil. U dvoch pacientov s potvrdenou virologickou recidívou sa vyvinuli náhrady efavirenzu súvisiace s rezistenciou voči NNRTI vrátane náhrad reverznej transkriptázy K103N, V106V/I/M a Y188Y/C v 240. týždni (po 96 týždňoch užívania kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil) a v 204. týždni (po 60 týždňoch užívania kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil). U tretieho pacienta sa

nachádzali už existujúce náhrady efavirenzu súvisiace s rezistenciou voči NNRTI a náhrada emtricitabínu súvisiaca s rezistenciou voči reverznej transkriptáze M184V, ktoré boli prítomné pri vstupe do predĺženej fázy štúdie kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil. Tento pacient zaznamenal neuspokojivú virologickú odpoveď a v 180. týždni (po 36 týždňoch užívania kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil) sa uňho vyvinuli náhrady K65K/R, S68N a K70K/E súvisiace s rezistenciou voči NRTI.

Ďalšie informácie týkajúce sa rezistencie na tieto lieky *in vivo* sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre jednotlivé zložky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V 144-týždňovej otvorenej randomizovanej klinickej štúdii (GS-01- 934) dostávali pacienti infikovaní HIV-1 bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou buď režim s efavirenzom, emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom jedenkrát denne, alebo fixnú kombináciu lamivudínu a zidovudínu podávanú dvakrát denne a efavirenz jedenkrát denne (pozri súhrn charakteristických vlastností tohto lieku). Pacientom, ktorí absolvovali 144 týždňov liečby v jednom z liečebných ramien v štúdii GS-01-934, sa umožnilo pokračovať v otvorenej predĺženej fáze štúdie s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil podávanou nalačno. K dispozícii sú údaje pochádzajúce od 286 pacientov, ktorí prešli na kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil: 160 z nich predtým užívalo efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil a 126 z nich predtým užívalo lamivudín/zidovudín a efavirenz. U pacientov z oboch skupín úvodnej liečby, ktorí následne užívali kombináciu efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil v otvorenej predĺženej fáze štúdie, sa udržiavala vysoká úroveň virologickej supresie. Po 96 týždňoch liečby kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa u 82 % pacientov udržali plazmatické koncentrácie HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a u 85 % pacientov < 400 kópií/ml (analýza úmyslu liečiť sa (intention to treat – ITT), chýbajúci=zlyhanie).

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

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

	Liečebná skupina		
Parameter	**Efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (N = 203) n/N (%)**	**Pôvodný liečebný režim (N = 97) n/N (%)**	**Rozdiel medzi kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a pôvodným liečebným režimom (95 % IS)**
	pacienti s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (−7,7 % až 25,6 %)
M = vylúčení	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (−2,3 % až 6,7 %)
M = zlyhanie	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (−7,0 % až 9,3 %)
Modifikovaná LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	−3,3 (−8,3 % až 2,7 %)
	pacienti s HIV-1 RNA < 200 kópií/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	−0,5 % (−3,2 % až 2,2 %)
M = vylúčení	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (−2,4 % až 4,2 %)
M = zlyhanie	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	−0,5 % (−7,6 % až 7,9 %)

PVR (KM): Čistá virologická odpoveď (pure virologic response) hodnotená Kaplanovou Meierovou (KM) metódou
M: chýbajúci
Modifikovaná LOCF: Post-hoc analýza, v ktorej pacienti, ktorí virologicky zlyhali alebo ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov, boli liečení ako zlyhanie; v prípade ostatných vypadnutí (drop-outs) sa aplikovala metóda LOCF (posledné uskutočnené prevedené pozorovanie).

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

Podobná tendencia bola pozorovaná v analýze podskupiny pacientov so skúsenosťou s liečbou s východiskovou hodnotou HIV-1 RNA < 75 kópií/ml z retrospektívnej kohortnej štúdie (údaje zozbierané za obdobie 20 mesiacov, pozri tabuľku 5).

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

Zložky predchádzajúcej kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (N = 299)	**Predchádzajúci režim na báze NNRTI (N = 104)**	**Predchádzajúci režim na báze PI (N = 34)**
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

V súčasnosti nie sú dostupné údaje z klinických štúdií s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u pacientov, ktorí doteraz nemali skúsenosť s liečbou alebo ktorí boli intenzívne predliečení.

Nie sú klinické skúsenosti s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u pacientov, u ktorých dochádza k virologickému zlyhaniu počas antiretrovírusového liečebného režimu prvej línie alebo pri kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV a HBV

Obmedzené klinické skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných vírusmi HIV a HBV naznačujú, že liečba emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom v kombinovanej antiretrovírusovej terapii na kontrolu HIV infekcie vedie tiež k zníženiu HBV DNA (zníženie 3 log_{10} alebo zníženie 4 až 5 log_{10}) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na stanovenie farmakokinetiky efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu samostatne podaných pacientom infikovaným vírusom HIV boli použité samostatné liekové formy efavirenzu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil. Biologická rovnocennosť jednej filmom obalenej tablety kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil s jednou filmom obalenou tabletou efavirenzu 600 mg spolu s jednou tvrdou kapsulou emtricitabínu 200 mg a spolu s jednou filmom obalenou tabletou tenofovir-dizoproxilu 245 mg (ekvivalentnej 300 mg tenofovir-dizoproxilu) podaných spolu sa stanovila po podaní jednej dávky nalačno zdravým jedincom v štúdii GS-US-177-0105 (pozri tabuľku 6).

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

	Efavirenz (n = 45)			**Emtricitabín (n = 45)**			**Tenofovir-dizoproxil (n = 45)**		
Parametre	**Test**	**Referencia**	**GMR (%) (90 % IS)**	**Test**	**Referencia**	**GMR (%) (90 % IS)**	**Test**	**Referencia**	**GMR (%) (90 % IS)**
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-last} (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)	

Test: jedna kombinovaná tableta s fixnou dávkou užitá nalačno.
Referencia: jedna dávka tablety efavirenzu 600 mg, kapsuly emtricitabínu 200 mg a tablety tenofovir-dizoproxilu 300 mg užitá nalačno.
Hodnoty pre test a referenciu dávky sú priemerné hodnoty (% variačný koeficient).
GMR: pomer geometrických priemerov najmenších štvorcov, IS = interval spoľahlivosti

Absorpcia

U pacientov infikovaných vírusom HIV sa maximálne plazmatické koncentrácie efavirenzu dosiahli do 5 hodín a koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahli do 6 až 7 dní. U 35 pacientov užívajúcich

efavirenz v dávke 600 mg jedenkrát denne bola maximálna koncentrácia v rovnovážnom stave (C_{max}) 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [priemer ± štandardná odchýlka (SD) (variačný koeficient (% CV))], C_{min} v rovnovážnom stave bola 5,6 ± 3,2 µM (57 %) a AUC bola 184 ± 73 µM•h (40 %).

Emtricitabín sa rýchlo absorbuje a maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje za 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po perorálnom podaní viacerých dávok emtricitabínu 20 pacientom infikovaných vírusom HIV bola C_{max} v rovnovážnom stave 1,8 ± 0,7 µg/ml (priemer ± SD) (39 % CV), C_{min} v rovnovážnom stave bola 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) a AUC bola 10,0 ± 3,1 µg•h/ml (31 %) počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu.

Po perorálnom podaní jednej 245 mg dávky tenofovir-dizoproxilu pacientom infikovaným vírusom HIV-1 nalačno sa maximálne koncentrácie tenofoviru dosiahli do jednej hodiny a C_{max} a AUC (priemer ± SD) Hodnoty (% CV) boli 296 ± 90 ng/ml (30 %) a 2 287 ± 685 ng•h/ml (30 %). Perorálna biologická dostupnosť tenofoviru z tenofovir-dizoproxilu u pacientov, ktorí ho užívali nalačno, bola približne 25 %.

Vplyv jedla

Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neskúmala v prítomnosti jedla.

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

Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa odporúča podávať nalačno, pretože jedlo môže zvýšiť expozíciu efavirenzu a môže viesť k nárastu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). Predpokladá sa, že expozícia tenofoviru (AUC) sa po podaní kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nalačno zníži približne o 30 % v porovnaní so zložkou tenofovir-dizoproxil podanou s jedlom (pozri časť 5.1).

Distribúcia

Efavirenz sa silne viaže (> 99 %) na bielkoviny ľudskej plazmy, predovšetkým na albumín. *In vitro* väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny je < 4 % a v rozmedzí 0,02 až 200 µg/ml nezávisí od koncentrácie. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem emtricitabínu približne 1,4 l/kg. Po perorálnom podaní sa emtricitabín rozsiahlo distribuuje do celého organizmu. Priemerný pomer koncentrácie v plazme v porovnaní s krvou bol približne 1,0 a priemerný pomer koncentrácie v semene oproti plazme bol približne 4,0.

In vitro väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny je < 0,7 % a na sérové proteíny je 7,2 % v rozmedzí koncentrácií tenofoviru 0,01 až 25 µg/ml. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem tenofoviru približne 800 ml/kg. Po perorálnom podaní sa tenofovir rozsiahlo distribuuje do celého organizmu.

Biotransformácia

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

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

Zistilo sa, že efavirenz indukuje enzýmy CYP3A4 a CYP2B6, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu, ktorý môže byť pre niektorých pacientov klinicky relevantný. U neinfikovaných dobrovoľníkov viedlo podávanie opakovaných dávok 200 až 400 mg denne počas 10 dní k nižšej miere kumulácie, než sa očakávalo (nižšia o 22 až 42 %) a ku kratšiemu terminálnemu polčasu 40 až 55 hodín (polčas po podaní jednorazovej dávky 52 až 76 hodín). Zistilo sa tiež, že efavirenz indukuje enzým UGT1A1. Expozície raltegraviru (substrátu UGT1A1) sú v prítomnosti efavirenzu znížené (pozri časť 4.5, tabuľka 1). I keď údaje *in vitro* naznačujú, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, vyskytli sa protikladné správy o zvýšení i znížení expozície substrátom týchto enzýmov pri súbežnom podávaní s efavirenzom *in vivo*. Celkový efekt súbežného podávania nie je jasný.

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

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

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

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

Etnická príslušnosť
Obmedzené údaje naznačujú možnosť zvýšenej expozície efavirenzu u pacientov z Ázie a Tichomoria, nezdá sa však, že by efavirenz znášali horšie.

Pediatrická populácia
Farmakokinetické štúdie s kombináciou efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa u dojčiat a detí mladších ako 18 rokov neuskutočnili (pozri časť 4.2).

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

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

Priemerná expozícia emtricitabínu (CV v %) sa zvýšila z 12 µg•h/ml (25 %) u osôb s normálnou renálnou funkciou na 20 µg•h/ml (6 %) u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, na 25 µg•h/ml (23 %) u pacientov so stredne žažkou poruchou funkcie obličiek a na 34 µg•h/ml (6 %) u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

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

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

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

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

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetika kombinácie efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa u pacientov s HIV infekciou a poruchou funkcie obličiek neskúmala. Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má pacientom s miernou poruchou funkcie pečene podávať obozretne (pozri časti 4.3 a 4.4).

Kombinácia efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nesmie používať u pacientov so ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. V štúdii s jednou dávkou efavirenzu sa u jedného sledovaného pacienta so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh, trieda C) polčas efavirenzu zdvojnásobil, čo poukazuje na možnosť podstatne vyššieho stupňa kumulácie. V štúdii s viacerými dávkami efavirenzu sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child- Pugh, trieda A) v porovnaní s kontrolnými hodnotami nepreukázal žiaden významný vplyv na farmakokinetiku efavirenzu. Nebol k dispozícii dostatok údajov na určenie toho, či stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie pečene (Child-Pugh, trieda B alebo C) ovplyvňujú farmakokinetiku efavirenzu.

U pacientov bez HBV infekcie s rôznymi stupňami hepatálnej isuficiencie sa farmakokinetika emtricitabínu neskúmala. U pacientov s HBV infekciou bola farmakokinetika emtricitabínu celkovo podobná farmakokinetike u zdravých jedincov a u pacientov infikovaných vírusom HIV.

Jednorazová 245-mg dávka tenofovir-dizoproxilu bola podaná pacientom bez HIV infekcie s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene definovanými podľa CPT klasifikácie. U jedincov s poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika tenofoviru výrazne nezmenila, čo poukazuje na to, že u týchto pacientov sa úprava dávky tenofovir-dizoproxilu nevyžaduje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

Tenofovir-dizoproxil: Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti tenofovir-dizoproxilu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Zistenia v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch, psoch a opiciach pri vyšších alebo rovnakých úrovniach expozície ako pri klinických úrovniach expozície a s možnou relevanciou pre klinické použitie zahŕňajú toxicitu obličiek a kostí a zníženie koncentrácie fosfátov v sére. Toxický účinok na kosti sa diagnostikoval ako osteomalácia (opice) a znížená minerálna hustota kostí (BMD) (potkany a psy). Toxický účinok na kosti u mladých dospelých potkanov a psov sa vyskytoval pri expozíciách ≥ 5-násobne vyšších ako je expozícia u pediatrických alebo dospelých pacientov; toxický účinok na kosti sa vyskytoval u mladých infikovaných opíc pri veľmi vysokých expozíciách po subkutánnom dávkovaní (≥ 40-násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnym sekundárnym znížením BMD súvisiacim s liečivom.

Štúdie genotoxicity odhalili pozitívne výsledky v *in vitro* vzorke myšieho lymfómu, jednoznačné výsledky v jednom z kmeňov použitých v Amesovom teste a slabo pozitívne výsledky v teste na lieky v moči (UDS) u primárnych hepatocytov potkanov. Bol však negatívny v *in vivo* mikronukleárnom teste kostnej drene myší.

Štúdie perorálnej karcinogenity na potkanoch a myšiach odhalili len nízky výskyt duodenálnych nádorov u myší pri extrémne vysokých dávkach. Relevancia týchto výsledkov je pre ľudí nepravdepodobná.

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

Kombinácia emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu: Štúdie genotoxicity a toxicity po opakovanom podávaní kombinácie týchto dvoch zložiek v trvaní jedného mesiaca alebo menej neodhalili žiadnu exacerbáciu toxikologických účinkov v porovnaní so štúdiami so samostatnými zložkami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy,
hydroxypropylcelulóza,
nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza,
stearát horečnatý,
mikrokryštalická celulóza,
oxid kremičitý, koloidný bezvodý,
disiričitan sodný (E223),
monohydrát laktózy,
červený oxid železitý (E172),

Filmový obal

žltý oxid železitý (E172),
červený oxid železitý (E172),
makrogol,
poly(vinylalkohol),
mastenec,
oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Balenie vo fľaši po 30 tabliet: použite do 60 dní po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25° C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z HDPE s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom alebo s polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s hliníkovou vložkou a vysúšadlom s označením „NEJEST“.

Veľkosť balenia: 30, 90 filmom obalených tabliet
Veľkosť multibalenia: 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet

Blistre z OPA/alu/PE/HDPE/alu obsahujúce 30 a 90 tabliet.

Perforované blistre z OPA/alu/PE/HDPE/alu s jednotlivými dávkami obsahujúce 30 × 1 tabletu, 90 × 1 tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. septembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. mája 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Baldoyle, Dublin 13
Írsko

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA A ŠTÍTOK (FĽAŠKA)

1. NÁZOV LIEKU

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

efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (vo forme maleátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: disiričitan sodný a monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

[Má byť uvedené len na vonkajšej škatuli]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
<Fľaša po 30 tabliet>Po otvorení spotrebujte do 60 dní.

<týka sa iba škatule s 30 tabletami>
Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25° C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

[Má byť uvedené len na vonkajšej škatuli]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Má byť uvedené len na vonkajšej škatuli]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA S FĽAŠKOU (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

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

efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (vo forme maleátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: disiričitan sodný a monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení spotrebujte do 60 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25° C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1222/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA S FĽAŠKOU (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

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

efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (vo forme maleátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: disiričitan sodný a monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

Komponent multibalenia sa nemôže predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení spotrebujte do 60 dní.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25° C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1222/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BLISTER V ŠKATUĽKE

1. NÁZOV LIEKU

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

efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (vo forme maleátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: disiričitan sodný a monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
30 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
90 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1222/004 30 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1222/005 90 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1222/006 30 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

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

efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmom obalené tablety
efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a na čo sa používa

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

- efavirenz je nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NNRTI);
- emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI);
- tenofovir-dizoproxil je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI).

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Neužívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **ak ste alergický** na efavirenz, emtricitabín, tenofovir, tenofovir-dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),

- **ak máte závažné ochorenie pečene,**

- **ak máte ochorenie srdca, ako je abnormálny elektrický signál nazývaný predĺženie intervalu QT, pre ktoré vám hrozí vysoké riziko vzniku ťažkostí so srdcovým rytmom (Torsade de Pointes),**

- ak ktorýkoľvek člen vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, súrodenci) náhle zomreli v dôsledku ťažkosti so srdcom alebo sa narodili so srdcovými ťažkosťami,

- ak vám lekár povedal, že máte vysokú alebo nízku hladinu elektrolytov v krvi, ako je draslík a horčík,

- **ak v súčasnosti užívate** niektorý z nasledujúcich liekov (pozri tiež časť „Iné lieky a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan“):
  - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu sennej nádchy alebo iných alergií),
  - **bepridil** (používaný na liečbu srdcových ochorení),
  - **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy),
  - **elbasvir/grazoprevir** (používajú sa na liečbu hepatitídy C)
  - **námeľové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín a metylergonovín) (používané na liečbu migrény a klastrovej bolesti hlavy),
  - **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní),
  - **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používané na liečbu niektorých psychických stavov),
  - **Ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný pri depresii a úzkosti),
  - **vorikonazol** (používaný na liečbu mykotických infekcií),
  - **flekainid, metoprolol (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu),**
  - **niektoré antibiotiká (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),**
  - **triazolové antimykotiká,**
  - **niektoré antimalariká,**
  - **metadón (používaný na liečbu závislosti na opiátoch).**

Ak užívate niektorý z týchto liekov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Užívanie týchto liekov s liekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže viesť k závažným alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom, alebo môže brániť náležitému účinkovaniu týchto liečiv.

Upozornenia a opatrenia

Pred užívaním lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

- Tento liek nevylieči infekciu HIV. Počas užívania lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže u vás aj naďalej dôjsť k vzniku infekcií alebo iných ochorení spojených s HIV infekciou.

- Počas užívania lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan musíte aj naďalej zostať v starostlivosti svojho lekára.

- **Informujte svojho lekára:**

  - **ak užívate iné lieky**, ktoré obsahujú efavirenz, emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudín alebo adefovir-dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa nemá užívať so žiadnym z týchto liekov.

  - **ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie obličiek**, alebo ak testy odhalili problémy s obličkami. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa neodporúča, ak máte stredne ťažké až ťažké ochorenie obličiek.

    Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže ovplyvniť vaše obličky. Predtým ako začnete liečbu, lekár vám môže nariadiť krvné testy, aby mohol posúdiť

funkciu obličiek. Váš lekár si môže vyžiadať krvné testy aj počas liečby, aby mohol sledovať vaše obličky.

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

- **ak máte ochorenie srdca, ako je abnormálny elektrický signál nazývaný predĺženie intervalu QT.**

- **ak máte v anamnéze psychickú chorobu** vrátane depresie alebo závislosti na návykových látkach alebo alkohole. Ak máte depresiu, samovražedné úmysly alebo nezvyčajné myšlienky, okamžite o tom informujte svojho lekára (pozri časť 4 *Možné vedľajšie účinky*).

- **ak máte v anamnéze konvulzie (kŕče alebo záchvaty)** alebo ak sa liečite antikovulzívnou liečbou, ako napr. karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom. Ak užívate niektorý z týchto liekov, váš lekár možno bude musieť skontrolovať hladinu antikonvulzívneho lieku vo vašej krvi, aby sa uistil, že počas užívania lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nie je ovplyvnená. Lekár vám možno nasadí iné antikonvulzívum.

- **ak máte v anamnéze ochorenie pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, je väčšie riziko vzniku ťažkých a potenciálne život ohrozujúcich pečeňových problémov. Lekár vám môže urobiť krvné testy, aby preveril, či vám správne funguje pečeň alebo vám môže zmeniť liek. **Ak máte závažné ochorenie pečene, neužívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** (pozri začiatok 2. časti *Neužívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

  Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár dôkladne zváži pre vás najlepší režim liečby. Tenofovir-dizoproxil a emtricitabín, dve účinné látky v lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, vykazujú určitý účinok proti vírusu hepatitídy B, hoci emtricitabín nie je schválený na liečbu infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B. Symptómy hepatitídy sa môžu zhoršiť po vysadení lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. V takom prípade môže lekár u vás v pravidelných intervaloch vykonávať krvné testy, aby preveril správnu funkciu vašej pečene (pozri časť 3 Ak prestanete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan).

- nezávisle od ochorenia pečene v anamnéze lekár u vás môže zvážiť pravidelné krvné testy, aby zistil, ako vám funguje pečeň,

- **ak ste starší ako 65 rokov.** Neskúmal sa dostatočný počet pacientov starších ako 65 rokov. Ak máte viac ako 65 rokov a lekár vám predpísal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, bude vás starostlivo sledovať.

– **Ak ste začali užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, sledujte:**

  - **prejavy závratu, ťažkosti so spánkom, ospalosť, ťažkosti s koncentráciou alebo abnormálne snenie.** Tieto vedľajšie účinky sa môžu začať v prvom dni alebo v prvých dvoch dňoch liečby a zvyčajne ustúpia po prvých 2 až 4 týždňoch.

  - **akékoľvek prejavy kožnej vyrážky.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže spôsobiť vyrážky. Ak spozorujete akékoľvek prejavy závažnej vyrážky

s pľuzgiermi alebo horúčkou, prestaňte užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a povedzte to okamžite svojmu lekárovi. Ak sa u vás vyskytla vyrážka pri užívaní iného NNRTI, pri užívaní lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môžete mať vyššie riziko vzniku vyrážky.

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

  Ak začnete užívať lieky na liečbu HIV infekcie, okrem oportúnnych infekcií sa môžu objaviť autoimunitné poruchy (stav, ktorý sa vyskytuje, keď imunitný systém napáda zdravé tkanivo v tele). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zbadáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

- **Obráťte sa na svojho lekára, ak máte osteoporózu, máte v anamnéze zlomeninu kosti alebo máte problémy s kosťami.**

  - **problémy s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, môže dôjsť k vzniku ochorenia kostí nazývaného osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre vznik tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia a vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavy osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť (najmä v bedre, kolene a ramene) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, informujte o tom svojho lekára.

    Problémy s kosťami (prejavujúce sa ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí a niekedy vedúce k zlomeninám) sa môžu vyskytnúť aj v dôsledku poškodenia tubulárnych buniek v obličkách (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky). Ak máte bolesť kostí alebo zlomeniny, informujte o tom svojho lekára.

    Tenofovir-dizoproxil môže tiež spôsobiť úbytok kostnej hmoty. Najvýraznejší úbytok kostí sa pozoroval v klinických štúdiách, keď boli pacienti liečení tenofovir-dizoproxilom v kombinácii s posilneným proteázovým inhibítorom.

    Účinky tenofovir-dizoproxilu na dlhodobé zdravie kostí a riziko zlomenín v budúcnosti u dospelých a pediatrických pacientov celkovo nie sú jasné.

Deti a dospievajúci

- **Nepodávajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan deťom a dospievajúcim** mladším ako 18 rokov. Použitie lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u detí a dospievajúcich sa neskúmalo.

Iné lieky a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nesmiete užívať s určitými liekmi. Tieto lieky sú uvedené v časti *Neužívajte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan* na začiatku 2.

časti. Patria medzi ne niektoré bežné lieky a niektoré rastlinné prípravky (vrátane Ľubovníka bodkovaného), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

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

Informujte svojho lekára, ak užívate ďalšie lieky, ktoré môžu poškodiť vaše obličky. Patria medzi ne napríklad:
- aminoglykozidy, vankomycín (lieky proti bakteriálnym infekciám),
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (lieky proti vírusovým infekciám),
- amfotericín B, pentamidín (lieky proti mykotickým infekciám),
- interleukín-2 (na liečbu rakoviny),
- nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, na zmiernenie bolesti kostí alebo svalov).

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

- **lieky obsahujúce didanozín (proti HIV infekcii):** užívanie lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan s inými antivírusovými liekmi, ktoré obsahujú didanozín, môže zvýšiť hladiny didanozínu v krvi a môže znížiť počet CD4 buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil a didanozín bol zriedkavo hlásený zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktorá niekedy spôsobila smrť. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť liekmi obsahujúcimi tenofovir a didanozín.

- **iné lieky používané na liečbu HIV infekcie:** nasledujúce inhibítory proteáz: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir alebo atazanavir posilnený ritonavirom alebo sachinavir. Váš lekár možno zváži podávanie iného lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteáz. Takisto povedzte svojmu lekárovi, ak užívate maraviroc.

- **lieky používané na liečbu infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy C:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- **lieky používané na zníženie množstva tuku v krvi (nazývané tiež statíny):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže znížiť množstvo statínov v krvi. Váš lekár skontroluje u vás hladinu cholesterolu a podľa potreby zváži zmenu dávky statínu.

- **lieky používané na liečbu konvulzií/kŕčov (antikonvulzíva):** karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže znížiť množstvo antikonvulzíva v krvi. Karbamazepín môže znížiť hladinu efavirenzu, jednej zo zložiek lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, vo vašej krvi. Lekár možno bude musieť zvážiť podávanie iného antikonvulzíva.

- **lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií** vrátane tuberkulózy a infekcie komplexom mycobacterium avium spojenej s AIDS: Klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár možno bude musieť zvážiť zmenu dávky alebo podávanie iného antibiotika. Okrem toho môže váš lekár zvážiť aj podávanie ďalšej dávky efavirenzu na liečbu HIV infekcie.

- **lieky používané na liečbu mykotických infekcií (antimykotiká):** itrakonazol alebo posakonazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže znížiť množstvo itrakonazolu alebo posakonazolu v krvi. Váš lekár možno bude musieť zvážiť podávanie iného antimykotika.

- **lieky používané na liečbu malárie:** atovachón/proguanil alebo artemeter/lumefantrín. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže znížiť množstvo atovachónu/proguanilu alebo artemeteru/lumefantrínu v krvi.

- **praziquantel**, liek používaný na liečbu infekcií parazitickými červami.

- **hormonálna antikoncepcia, napríklad pilulky na kontrolu počatia, injekčne podávaná antikoncepcia (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** musíte používať aj spoľahlivú bariérovú metódu antikoncepcie (pozri *Tehotenstvo a dojčenie*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude účinkovať s menšou pravdepodobnosťou. U žien užívajúcich efavirenz, zložku lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, došlo k otehotneniu počas používania antikoncepčného implantátu, aj keď nebolo stanovené, že zlyhanie antikoncepcie nastalo v dôsledku liečby efavirenzom.

- **sertralín**, liek používaný na liečbu depresie, pretože váš lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku sertralínu.

- **metamizol**, liek používaný na liečbu bolesti a horúčky.

- **bupropión**, liek používaný na liečbu depresie alebo na odvykanie od fajčenia, pretože váš lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku bupropiónu.

- **diltiazem alebo podobné lieky (nazývané blokátory vápnikového kanála):** keď začínate užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku blokátora vápnikového kanála.

- **lieky užívané na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu (nazývané aj imunosupresíva)**, ako je cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus. Keď začnete alebo prestanete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, lekár bude u vás pozorne sledovať hladinu imunosupresíva v plazme a možno vám upraví jeho dávku.

- **warfarín alebo acenokumarol** (lieky na zníženie zrážanlivosti krvi): váš lekár vám možno upraví dávku warfarínu alebo acenokumarolu.

- **výťažky z Ginkgo biloba** (rastlinný prípravok).

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Ak by ste mohli počas užívania lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan otehotnieť, musíte používať spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s ďalšími metódami antikoncepcie vrátane perorálnej (pilulky) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcie). Efavirenz, jedno z liečiv lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, môže po určitý čas po ukončení liečby zostať vo vašej krvi. Preto je potrebné, aby

ste naďalej dodržiavali antikoncepčné opatrenia uvedené vyššie počas 12 týždňov po ukončení užívania lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, okamžite o tom informujte svojho lekára. Ak ste tehotná, musíte užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan len v prípade, že spolu s lekárom usúdite, že je to zjavne potrebné.

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

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

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

Nedojčite počas liečby liekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Zložky lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môžu prechádzať do materského mlieka a spôsobiť u vášho dieťaťa závažné poškodenie.

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže spôsobiť závraty, narušenie sústredenia a ospalosť. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, neveďte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje sodík a laktózu
Tento liek obsahuje 7,5 mg metabisulfitu sodného v tablete, čo môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Každá tableta tiež obsahuje 105,5 mg laktózy v tablete. Ak vám lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých cukrov, pred užívaním tohto lieku sa obráťte na svojho lekára.

3. Ako užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Odporúčaná dávka je:
Jedna tableta denne užívaná ústami. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa má užívať nalačno (všeobecne definované ako 1 hodina pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle) najlepšie pred spaním. To môže zmierniť priebeh niektorých vedľajších účinkov (ako sú závraty, ospalosť). Liek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan prehltnite celý a zapite vodou.

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

Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť podávanie jednej zo zložiek lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, možno budete užívať efavirenz, emtricitabín a/alebo tenofovir-dizoproxil samostatne alebo s inými liekmi na liečbu HIV infekcie.

Ak užijete viac lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ako máte
Ak náhodne užijete priveľa tabliet lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, riziko výskytu možných vedľajších účinkov súvisiacich s týmto liekom sa môže zvýšiť (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*). Vyhľadajte svojho lekára alebo najbližšie oddelenie pohotovosti. Vezmite si balenie s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Je dôležité nevynechať dávku lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Ak vynecháte dávku lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan do 12 hodín od bežného užívania, užite ju čo najskôr a následne užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.

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

Ak ste vydávili tabletu (do 1 hodiny po užití lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan), mali by ste užiť ďalšiu tabletu. Nečakajte až do času pre ďalšiu dávku. Nemusíte užiť ďalšiu tabletu, ak pociťujete nevoľnosť viac ako 1 hodinu po užití lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Ak prestanete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Neprestaňte užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez toho, aby ste sa poradili s lekárom. Vysadenie lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan môže závažne ovplyvniť vašu reakciu na liečbu v budúcnosti. Ak sa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vysadí, pred opätovným začatím liečby liekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tablety sa poraďte s lekárom. Váš lekár môže zvážiť podávanie jednotlivých zložiek lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan samostatne v prípade, že máte problémy alebo potrebujete úpravu dávky.

Keď sa vám začne míňať zásoba lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, obstarajte si ďalší od svojho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Vírusová infekcia potom môže byť ťažšie liečiteľná.

Ak máte súbežne HIV infekciu aj hepatitídu B, je veľmi dôležité neukončiť liečbu liekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez toho, aby ste sa najprv neporadili s lekárom. Niektorí pacienti mali krvné testy alebo príznaky naznačujúce, že hepatitída sa zhoršila po ukončení liečby emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom (dve z troch zložiek lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Ak prestanete užívať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, váš lekár vám možno odporučí, aby ste znova začali s liečbou hepatitídy B. Možno budete musieť v priebehu 4 mesiacov po ukončení liečby podstúpiť krvné testy na kontrolu, ako funguje vaša pečeň. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou sa ukončenie liečby neodporúča, pretože to môže viesť k zhoršeniu priebehu hepatitídy a k ohrozeniu života.

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby HIV infekcie môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Čiastočne to súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí s liekmi proti HIV infekcii. Váš lekár vás bude vyšetrovať z hľadiska týchto zmien.

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

Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

- **Laktátová acidóza** (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je **zriedkavý** (môže sa objaviť až u 1 pacienta z 1 000), ale závažný vedľajší účinok, ktorý môže byť smrteľný. Prejavmi laktátovej acidózy môžu byť tieto vedľajšie účinky:
  - hlboké rýchle dýchanie,
  - ospalosť,
  - pocit nevoľnosti (nauzea), nevoľnosť (vracanie) a bolesť žalúdka.

Ak si myslíte, že možno máte laktátovú acidózu, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Ďalšie možné závažné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

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

Psychické vedľajšie účinky okrem účinkov uvedených vyššie zahŕňajú tiež bludy (falošné predstavy), neurózu. Niektorí pacienti spáchali samovraždu. Tieto problémy sa zvyčajne vyskytujú častejšie u pacientov s psychickým ochorením v anamnéze. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, ihneď o tom informujte lekára.

Vedľajšie účinky na pečeň: Ak máte tiež infekciu v dôsledku vírusu hepatitídy B, po prerušení liečby sa môže u vás vyskytnúť zhoršenie hepatitídy (pozri časť 3).

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zlyhanie pečene, ktoré vedie v niektorých prípadoch až k úmrtiu alebo transplantácii pečene. Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali ochorenie pečene, ale vyskytlo sa tiež niekoľko prípadov u pacientov bez existujúceho ochorenia pečene,
- zápal obličiek, zvýšené močenie a pocit smädu,
- bolesti chrbta spôsobené ťažkosťami s obličkami vrátane zlyhania obličiek. Lekár vám môže urobiť krvné testy, aby zistil, či vaše obličky fungujú správne.
- mäknutie kostí (s bolesťami kostí, ktoré niekedy vyústia do zlomenín), ktoré môže vzniknúť v dôsledku poškodenia tubulárnych buniek v obličkách.
- stukovatenie pečene.

Ak si myslíte, že možno máte niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi.

Najčastejšie vedľajšie účinky

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

- závrat, bolesť hlavy, hnačka, pocit nevoľnosti (nauzea), nevoľnosť (vracanie),
- vyrážky (vrátane červených fľakov alebo škvŕn niekedy s pľuzgiermi a opuchom kože), čo môžu byť alergické reakcie,
- pocit slabosti.

Testy môžu tiež preukázať:
- pokles hladín fosfátu v krvi,
- zvýšenie hladín kreatínkinázy v krvi, ktoré môže viesť k bolesti svalov a slabosti.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- alergické reakcie,
- poruchy koordinácie a rovnováhy,
- pocit strachu alebo depresie,
- ťažkosti so spánkom, abnormálne sny, ťažkosti pri sústredení, ospanlivosť,
- bolesť, bolesť žalúdka,
- problémy s trávením vedúce k ťažkostiam po jedle, pocit nadúvania, vetry (plynatosť),
- nechutenstvo,
- únava,
- svrbenie,
- zmeny zafarbenia kože vrátane škvrnitého stmavnutia kože, ktoré sa často začínajú na rukách a na chodidlách,
- úbytok kostnej hmoty.

Testy môžu tiež preukázať:
- nízky počet bielych krviniek (zníženie počtu bielych krviniek môže viesť k zvýšenej náchylnosti na infekciu),
- problémy s pečeňou alebo pankreasom,
- zvýšená hladina mastných kyselín (triglyceridov), bilirubínu alebo cukru v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- svalový kolaps, bolesť svalov alebo svalová slabosť,
- anémia (nízky počet červených krviniek),
- pocit závratu alebo točenia (vertigo), pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- rozmazané videnie,
- zimnica,
- zväčšenie prsníkov u mužov,
- znížená sexuálna žiadostivosť,
- návaly horúčavy,
- sucho v ústach,
- zvýšená chuť do jedla.

Testy môžu tiež preukázať:
- zníženie hladiny draslíka v krvi,
- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi,

- bielkoviny v moči,
- zvýšenie cholesterolu v krvi.

Svalový kolaps, mäknutie kostí (s bolesťami kostí, ktoré niekedy vedú k zlomeninám), svalová bolesť, svalová slabosť a zníženie draslíka alebo fosfátu v krvi môžu vzniknúť v dôsledku poškodenia tubulárnych buniek v obličkách.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú **zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- svrbiaca vyrážka na koži spôsobená reakciou na slnečné svetlo.

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

5. Ako uchovávať Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na balení po EXP.
Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Balenie vo fľaši po 30 tabliet: na štítok a/alebo škatuľu napíšte na vyhradené miesto dátum otvorenia fľašky. Použite do 60 dní po prvom otvorení.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25° C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje

- Liečivá sú efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil. Každá filmom obalená tableta lieku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje 600 mg efavirenzu, 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (vo forme maleátu).
- Ďalšie zložky vo filmom obalenej tablete sú sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodný oxid kremičitý, metabisulfit sodný (E223), monohydrát laktózy a červený oxid železitý (E172).
- Tento liek obsahuje metabisulfit sodný (E223) a laktózu. Pozri časť 2.
- Ďalšie zložky filmového obalu tablety sú žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), makrogol, poly(vinylalkohol), mastenec, oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a obsah balenia
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmom obalené tablety sú ružové tablety v tvare kapsuly s vyrazeným nápisom „M“ na jednej strane a „TME“ na druhej strane.

Tento liek je k dispozícii v plastových fľaškách obsahujúcich vysúšadlo s označením „NEJESŤ“ a 30 alebo 90 filmom obalených tabliet, a v multibaleniach 90 filmom obalených tabliet obsahujúcich 3 fľašky, pričom každá obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

Tento liek sa dodáva v blistrových baleniach po 30 a 90 tabletách v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami obsahujúcich 30 × 1 tabletu a 90 × 1 tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

Výrobca
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Maďarsko

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Írsko

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

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

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

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

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

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

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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