

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц (efavirenz), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като малеат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,5 mg натриев метабисулфит (sodium metabisulfite) и 105,5 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, с форма на капсула, двойноизпъкнала, със скосени ръбове филмирана таблетка, с размери приблизително 21 mm x 11 mm, с вдлъбнато релефно означение “М” от едната страна и “ТМЕ“ „от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е фиксирана комбинация от ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Показан е за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1) при възрастни на и над 18 години, с потиснатата вирусна репликация на HIV-1 РНК нива от < 50 копия/ml от тяхната настояща комбинирана антиретровирусна терапия за повече от три месеца. Пациентите не трябва да са претърпели вирусологичен неуспех при минало антиретровирусно лечение и трябва да е известно, че нямат скрити вирусни шамове с мутации, придаващи значима резистентност към някоя от трите съставки, съдържащи се в Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan преди започването на тяхната първа антиретровирусна терапевтична схема (вж. точки 4.4 и 5.1).

Демонстрирането на ползата от Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил се основава предимно на 48-седмични данни от клинично проучване, при което пациенти с трайно потиснатата вирусна репликация от комбинирана антиретровирусна терапия, преминават на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (вж. точка 5.1). В момента липсват данни от клинични проучвания с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил при лечение на непревеждали лечение пациенти или при многократно лекувани преди това пациенти.

Няма данни в подкрепа на комбинирането на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил и други антиретровирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е една таблетка приета перорално, един път дневно.

Ако пациент пропусне доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan до 12 часа от обичайното време за прием, пациентът трябва да приеме Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan колкото е възможно най-скоро и след това да се върне към нормалната схема на дозиране. Ако пациент пропусне доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с повече от 12 часа и е почти време за следващата доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне до 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, трябва да се приеме друга таблетка. Ако пациентът повърне повече от 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, не е необходимо той/тя да приема друга доза.

Препоръчително е Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan да се приема на празен стомах, тъй като храната може да удължи експозицията на ефавиренц и съответно да доведе до увеличаване на честотата на нежеланите реакции (вж. точка 4.4 и 4.8). За да се подобри поносимостта към ефавиренц по отношение на нежелани реакции от страна на нервната система, се препоръчва приемането на дозата да става преди лягане (вж. точка 4.8).

Предполага се, че експозицията на тенофовир (AUC) ще бъде приблизително 30 % по-ниска след приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan на празен стомах, в сравнение с отделния компонент тенофовир дизопроксил приет с храна (вж. точка 5.2). Липсват данни от клиничната интерпретация за намаляването на фармакокинетичната експозиция. При пациенти с вирусно потискане може да се очаква клиничната значимост на това намаление да е ограничена (вж. точка 5.1).

Ако е показано да се преустанови терапията с един от компонентите на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan или е необходима корекция на дозата, има отделни продукти съдържащи съответно ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Моля, прочетете Кратката характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Ако терапията с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan се преустанови, трябва да се има предвид продължителното време на полуживот на ефавиренц (вж. точка 5.2) и продължителното време на втреклетъчен полуживот на тенофовир и емтрицитабин. Поради различията между пациентите по отношение на тези параметри и съображения относно развитието на резистентност, следва да се направи справка с указанията за лечение на HIV, като се вземат пред вид и причините за преустановяване на лечението.

Корекция на дозата

Ако Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan се прилага едновременно с рифампицин на пациенти с тегло 50 kg и повече, може да се обмисли допълнително 200 mg/дневно (800 mg общо) ефавиренц (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

Бъбречно увреждане

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулап не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага корекция в интервала на приложение на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Клас А) може да бъдат лекувани с обичайната препоръчителна доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулап (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Пациентите трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за нежелани реакции, особено при симптоми от страна на нервната система свързани с ефавиренц (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ако лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулап се преустанови при пациенти, които имат коинфекция с HIV и HBV, те трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за прояви на обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулап трябва да се гълтат цели, с вода, един път дневно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (CPT, Клас С) (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или с алкалоидите на моравото рогче (например, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин). Конкуренцията за цитохром P450 (CYP) 3A4 с ефавиренц може да предизвика потискане на метаболизма и създаване на възможност за сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции (например, сърдечни аритмии, продължителна седация или потискане на дишането) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с елбасвир/гразопревир поради очакваните значителни понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир. Този ефект се дължи на индукцията на CYP3A4 или P-gp от ефавиренц и може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с вориконазол. Ефавиренц значително понижава плазмената концентрация на вориконазол, както и вориконазол също значително увеличава плазмената концентрация на ефавиренц. Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулап е комбиниран продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да бъде променена (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) поради риск от намаляване на плазмената концентрация и понижен клиничен ефект на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Приложение при пациенти с:

- фамилна анамнеза за внезапна смърт или за вродено удължаване на QTc-интервала на електрокардиограмите или за всяко друго клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc-интервала.
- анамнеза за симптоматична сърдечна аритмия или с клинично значима брадикардия или с конгестивна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена левокамерна фракция на изтласкване.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагниемия.

Съпътстващото приложение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала (проаритмични).

Тези лекарствени продукти включват:

- антиаритмици класове IA и III,
- невролептици, антидепресанти
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолни и триазолови противогъбични средства,
- някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- определени антималярийни средства,
- метадон (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Като фиксирана комбинация Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи същите активни вещества, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо за коригиране на дозата, напр. с рифампицин (вж. точка 4.2). Поради сходството с емтрицитабин, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като ламивудин (вж. точка 4.5). Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага заедно с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва, тъй като се очаква плазмените концентрации на валпатазвир да спаднат след едновременно приложение с ефавиренц, а това би довело до намален терапевтичен ефект на софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

Липсват данни за безопасността и ефикасността на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан в комбинация с други антиретровирусни средства.

Едновременното приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Преминаване от протеазни инхибитори (ПИ) базирана антиретровирусна схема

Данните, съществуващи към момента, показват тенденция, че при пациенти на ПИ-базирана антиретровирусна схема преминаването към Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан може да доведе до намалено повлияване от терапията (вж. точка 5.1). Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за повишаване на вирусния товар и тъй като

профилът на безопасност на ефавиренц се различава от този на протеазните инхибитори, за нежелани реакции.

Опортюнистични и инфекции

Пациенти, провеждащи лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията, поради което трябва да останат под непрекъснато наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със свързани с HIV заболявания.

Ефект на храната

Прилагането на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан с храна може да повиши експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до повишена честота на нежелани реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан да се приема на гладно, за предпочитане преди лягане.

Чернодробно заболяване

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не са установени при пациенти със значими подлежащи чернодробни нарушения (вж. точка 5.2). Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Тъй като ефавиренц се метаболизира основно от CYP изоензимите, приложението на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан и пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за свързани с ефавиренц нежелани реакции, особено за симптоми от страна на нервната система. Трябва да се правят периодично лабораторни изследвания за оценка на тяхното чернодробно заболяване (вж. точка 4.2).

При пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително активен хроничен хепатит, има увеличена честотата на аномалии в чернодробната функция при провеждане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и затова те трябва да бъдат под наблюдение съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване или постоянно покачване на серумните трансаминази до над 5 пъти горната граница на нормата, ползата от продължаване на терапията с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан трябва да бъде преценена спрямо потенциалния риск от значима чернодробна токсичност. При такива пациенти следва да се обмисли временно прекратяване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

При пациенти лекувани с други лекарствени средства, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва проследяване на чернодробните ензими.

Чернодробни събития

Постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност се срещат и при пациенти без съществуващо чернодробно заболяване или други известни рискови фактори. (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими за всички пациенти, независимо от съществуваща нарушена чернодробна функция или други рискови фактори.

Пациенти с HIV и хепатит В (HBV) или хепатит С (HCV) коинфекция

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) имат повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции.

При пациенти с HBV коинфекция, лекарите трябва да направят справка с актуалните указания за лечение на HIV инфекцията за постигане на оптимален контрол на HIV инфекцията.

В случай на съпътстващата антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, прочетете също Кратката характеристика на продукта и за тези лекарствени продукти.

Безопасността и ефикасността на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не е проучена при лечение на хронична HBV инфекция. При фармакодинамични проучвания емтрицитабин и тенофовир, поотделно или в комбинация, показват активност срещу HBV (вж. точка 5.1). Ограниченият клиничен опит предполага, че емтрицитабин и тенофовир дизопроксил имат анти-HBV активност, когато се използват в антиретровирусна комбинирана терапия за контрол на HIV инфекцията. Преустановяването на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan при пациенти инфектирани едновременно с HIV и HBV може да причини тежко изостряне на хепатита. Пациенти, инфектирани едновременно с HIV и HBV, при които се спира лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, трябва да бъдат внимателно проследявани, клинично и лабораторно, в продължение на поне четири месеца след преустановяване на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Ако е подходящо, възобновяване на лечението на хепатит В следва да бъде гарантирано. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението, тъй като изострянето на хепатита след лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Удължаване на QTc-интервала

Удължаването на QTc-интервала е наблюдавано при употребата на ефавиренц (вж. точки 4.5 и 5.1). При пациенти с повишен риск от Torsade de pointes или такива, които приемат лекарствени продукти с известен риск за Torsade de pointes, да се обмисли употребата на алтернативи на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Психични симптоми

Съобщава се за психични нежелани реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. При пациенти с анамнеза за психични нарушения има по-висок риск от сериозни психични нежелани реакции. По-специално, тежката депресия е по-честа при пациентите с анамнеза за депресия. Освен това има постмаркетингови съобщения за тежка депресия, смърт вследствие на самоубийство, налудности, психозоподобно поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако техните симптоми са като тези при тежка депресия, психоза или суицидно намерение, те трябва да се свържат незабавно със своя лекар, за да бъде оценена вероятността симптомите да са свързани с прилагания ефавиренц и ако това е така, да се определи дали рискът от продължаването на терапията надхвърля ползата от лечението (вж. точка 4.8).

Симптоми от страна на нервната система

Симптоми включващи, но не ограничаващи се до замайване, безсъние, сънливост, намалена концентрация и патологични сънища, са често съобщавани в клиничната практика нежелани реакции при пациенти, приемащи ефавиренц 600 mg дневно. Замайване е наблюдавано също и при клинични проучвания с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Главоболие е наблюдавано при клинични проучвания с емтрицитабин (вж. точка 4.8). Симптомите от страна на нервната система, свързани с ефавиренц, обикновено започват по време на първия или втория ден от терапията и обикновено отзвучават след първите две до четири седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако се появят, тези симптоми е много вероятно да отзвучат в хода на терапията и че не предполагат последваща поява на някои от по-рядко срещаните психични симптоми.

Гърчове

Конвулсии са наблюдавани при пациенти, лекувани с ефавиренц, обикновено при съществуващи анамнестични данни за гърчове. При пациенти със съпътстващо лечение с

антиконвулсанти, които се метаболизират основно в черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, може да е необходимо периодично проследяване на плазмените нива. При проучване на лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин се понижават при едновременното прилагане на карбамазепин и ефавиренц (вж. точка 4.5). При всеки пациент с анамнеза за гърчове трябва да се подхожда с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва при пациенти със умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се налага корекция на дозата на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да бъде постигнато при лечение с комбинирана таблетка (вж. точки 4.2 и 5.2). Използването на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се избягва при едновременно или неотдавнашно приложение на нефротоксичен лекарствен продукт. Ако съпътстващото приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и нефротоксични средства (като аминоклозиди, амфотерицин В, фоскамет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, сидофовир, интерлевкин-2) е неизбежно, то бъбречната функция трябва да се проследява ежеседмично (вж. точка 4.5).

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan се прилага едновременно с НСПВЛ, бъбречната функция съответно трябва да бъде проследявана.

Има съобщения от клиничната практика за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишаване на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при използване на тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.8).

Препоръчва се креатининовият клирънс да се изчислява при всички пациенти, преди да започнат лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, както и да се наблюдава бъбречната функция (креатининов клирънс и серумен фосфор) след две до четири седмици на лечение, след три месеца на лечение, а след това на всеки три до шест месеца при пациенти без рискови фактори по отношение на бъбреците. При пациенти с анамнеза за нарушена бъбречна функция или пациенти с риск от подобно увреждане е необходимо по-често проследяване на бъбречната функция.

Ако, при пациент лекуван с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, серумният фосфор е < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) или креатининовият клирънс спадне до < 50 ml/min, до една седмица трябва да се направи преоценка на бъбречната функция, включително определяне на кръвна захар, калий в кръвта и концентрация на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Тъй Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е комбиниран продукт и не може да се променя интервала на дозиране за отделните компоненти, лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да бъде преустановено при пациенти с доказан креатининов клирънс < 50 ml/min или понижение на серумния фосфор до < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Прекъсване на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина. Когато е показано преустановяване на лечението с един от компонентите на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan или когато се налага промяна на дозата, съществуват отделни препарати, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху костите

Костните аномалии, като остеомаляция, която може да се прояви като персистираща или влошаваща се болка в костите, и която нечесто допринася за фрактури, може да се свърже с индуцирана от тенофовир дизопроксил тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вж. точка 4.8).

Тенофовир дизопроксил също може да предизвика намаляване на костната минерална плътност (КМП). При 144-седмично контролирано клинично проучване (GS-99-903) за сравнение на тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при непровеждали антиретровирусно лечение възрастни пациенти, се наблюдава леко намаление на КМП на бедрена кост и гръбначните прешлени и в двете лекувани групи. Понижението на КМП на гръбначните прешлени и промените в костните биомаркери спрямо изходната стойност са значимо по-изразени при групата лекувана с тенофовир дизопроксил на 144-та седмица. Понижението в КМП на бедрената кост е значително по-изразено в тази група до 96-та седмица. В същото време, не е повишен рискът от фрактури и няма данни за клинично значими костни аномалии през целия 144-седмичен период в това проучване.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразено намаление на КМП е наблюдавано при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил и ограничените дългосрочни данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативна схема на лечение, трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

Ако се подозират или се установят костни аномалии, трябва да се проведат подходящи консултации.

Кожни реакции

Лек до умерен обрив е наблюдаван при приложение на отделните компоненти на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Обривът, свързан с компонентата ефавиренц обикновено преминава при продължаване на лечението. Подходящи антихистаминови продукти и/или кортикостероиди може да подобрят поносимостта и да ускорят преминаването на обрива. Тежък обрив, свързан с образуване на мехури, влажна десквамация или улцерация се наблюдава при по-малко от 1 % от пациентите лекувани с ефавиренц (вж. точка 4.8). Честотата на еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %. Приемът на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да бъде преустановен при пациенти развиващи тежък обрив с образуване на мехури, десквамация, засягане на лигавиците или висока температура. Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечение с други антиретровирусни средства от клас нуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза (ННИОТ) е ограничен. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва за пациенти, които са имали животозастрашаваща кожна реакция (например синдром на Stevens-Johnson), докато са приемали ННИОТ.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен може да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените ръководства за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се овладяват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози може да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за приложение на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунно реактивиране

При заразени с HIV пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и това да доведе до тежки клинични състояния или утежняване на симптоматиката. Обикновено такива реакции се наблюдават през първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Примери в това отношение са цитомегаловирусният ретинит, генерализираните и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички симптоми на възпаление трябва да бъдат оценени и при нужда да се започне лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава, е много различно и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Макар, че етиологията се счита за е многофакторна (включително използване на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза се съобщават особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат съветвани да търсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднения в движението.

Пациенти с носителство на HIV-1 мутации

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се избягва при пациенти със HIV-1 с носителство на K65R, M184V/I или K103N мутации (вж. точки 4.4 и 5.1).

Старческа възраст

Не са провеждани проучвания с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan при пациенти над 65-годишна възраст. Пациенти в старческа възраст са с по-голяма вероятност за наличие на понижена чернодробна или бъбречна функция, следователно лечението на пациенти в старческа възраст с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Това лекарство съдържа 7,5 mg натриев метабисулфит на таблетка, което може рядко да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазъм.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически "не съдържа натрий".

Този лекарствен продукт съдържа също 105,5 mg лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, обща Lарр лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан съдържа ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са били идентифицирани при тези вещества поотделно, може да се появят и при Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан. Проучвания за взаимодействията с тези продукти са провеждани само при възрастни.

Като фиксирана комбинация, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи компонентите емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо за коригиране на дозата, например с рифампицин (вж. точка 4.2). Поради сходството си с емтрицитабин, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като ламивудин. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага съпътстващо с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Ефавиренц е *in vivo* индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1. Съединения, които са субстрати на тези ензими, може да имат понижени плазмени концентрации при едновременно приложение с ефавиренц. Ефавиренц може да бъде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; все пак *in vitro* е наблюдавано инхибиране, а нетният ефект от едновременното приложение със субстрати на тези ензими не е ясно (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с метамизол, който е индуктор на метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да предизвика понижени плазмени концентрации на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при съпътстващо приложение на метамизол и ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил; клиничният отговор и/или нивата на лекарствения продукт трябва да се мониторират според необходимостта.

Експозицията на ефавиренц може да бъде повишена, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни препарати (например екстракти от Гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, може да предизвикат понижена плазмена концентрация на ефавиренц. Едновременното приложение с жълт кантарион е противопоказно (вж. точка 4.3) Едновременното приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Проучванията *in vitro* и клиничните фармакокинетични проучвания за взаимодействия показват, че потенциалът за CYP-медирирани взаимодействия по отношение на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил с други лекарствени продукти е нисък.

Взаимодействие с теста за канабиноиди

Ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Фалшиво положителни резултати от канабиноиден тест на урината са съобщени при няколко скринингови анализа при незаразени и заразени с HIV пациенти, които получават ефавиренц. В такива случаи се препоръчват изследвания за потвърждаване на положителните резултати с по-специфична методи като газова хроматография/маспектрометрия.

Противопоказания за едновременно приложение

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или алкалоиди на моравото рогче (например, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като потискането на техния метаболизъм може да доведе до тежки, животозастрашаващи състояния (вж. точка 4.3).

Елбасвир/гразопревир: Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичния отговор към елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Вориконазол: Едновременното приложение на стандартна доза ефавиренц и вориконазол е противопоказано. Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан е продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да бъде променена; поради това вориконазол и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не трябва да бъдат прилагани едновременно (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Жълт кантарион (Hypericum perforatum): Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан и жълт кантарион или растителни продукти съдържащи жълт кантарион, е противопоказано. Плазмените нива на ефавиренц може да бъдат намалени при съпътстващата употреба на жълт кантарион поради индукция на метаболизиращи лекарствения продукт ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Индуциращия ефект на жълтия кантарион може да продължи най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала: Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е противопоказан за съпътстваща употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала и могат да доведат до Torsade de pointes, като: антиаритмитични класове IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои от следните групи: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолови противогъбични средства, някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, определени антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва съпътстващо приложение

Атазанавир/ритонавир: Няма достатъчно данни, за да може да се дадат препоръки относно приложението на атазанавир/ритонавир в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан. Поради това едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Диданозин: Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан и диданозин не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир: Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Празиквантел: Не се препоръчва съпътстващата употреба на ефавиренц и празиквантел поради значително понижаване на плазмените концентрации на празиквантел с риск от неуспешно лечение, поради това че ефавиренц ускорява чернодробния метаболизъм. Ако е необходимо комбиниране, може да се обмисли повишаване на дозата празиквантел.

Лекарствени продукти, които се елиминират през бъбреците: Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно през бъбреците, едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активна тубулна секреция (като сидофовир) може да повиши серумните концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Използването на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се избягва при съпътстващо или неотдавнашно лечение с нефротоксични лекарствени продукти. Някои примери включват, но не се ограничават до аминогликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, сидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия

Взаимодействия между Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan или неговите отделни компонент(и) и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишението е отбелязано с “↑”, понижението с “↓”, липсата на промяна с “↔”, два пъти дневно с “ДПД.”, един път дневно с “ВД.” и един път на всеки 8 часа с “В8Ч”). Ако има доверителен интервал 90 %, е посочен в скоби.

Таблица 1: Взаимодействия между Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan или неговите отделни компоненти и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ		
НIV противовирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg ВД/100 mg ВД/245 mg ВД.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 до ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 до ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 до ↑ 10) Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир с тенофовир води до увеличаване експозицията на тенофовир. По-високите концентрации тенофовир може да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително нарушения на бъбреците.	Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва.
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg ВД/100 mg ВД/600 mg ВД, всички приложени с храна)	Атазанавир (следобед): AUC: ↔* (↓ 9% to ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 to ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 to ↓ 51)	
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg ВД/200 mg ВД/600 mg ВД, всички приложени с храна)	Атазанавир (следобед): AUC: ↔*/** (↓ 10% to ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% to ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 to ↑ 49) (CYP3A4индукция). * В сравнение с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg ВД вечер без ефавиренц. Това понижение на C _{min} на атазанавир може да повлияе отрицателно ефикасността на атазанавир. ** Въз основа на исторически сравнения. Едновременното приложение на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва.	
Атазанавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg ДПД*/100 mg ДПД/600 mg ВД) * По-ниски от препоръчителните дози; подобни находки се очакват при препоръчителните дози.	Дарунавир: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 инхибиране)	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg един път дневно, може да доведе до субоптимална за дарунавир C _{min} . Ако Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan ще се използва в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се използва схема с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. Дарунавир/ритонавир трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Вижте реда за ритонавир по-долу. Може да се налага наблюдение на бъбречната функция, особено при пациенти с подлежащо системно или бъбречно заболяване, или при пациенти, приемащи нефротоксични средства.
Дарунавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg ДПД*/100 mg ДПД/245 mg ВД) * По-ниски от препоръчаната доза	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	да се използва с повишено внимание в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Вижте реда за ритонавир по-долу. Може да се налага наблюдение на бъбречната функция, особено при пациенти с подлежащо системно или бъбречно заболяване, или при пациенти, приемащи нефротоксични средства.
Дарунавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано. Въз основа на разлики в елиминиренето не се очакват взаимодействия.	да се използва с повишено внимание в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Вижте реда за ритонавир по-долу. Може да се налага наблюдение на бъбречната функция, особено при пациенти с подлежащо системно или бъбречно заболяване, или при пациенти, приемащи нефротоксични средства.
Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg ДПД/100 mg ДПД/600 mg ВД)	Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.	Ефавиренц/Тенофовир дизопроксил Mylan и фозампренавир/ритонавир може да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата. Вижте реда за ритонавир по-долу
Фозампренавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	Едновременно без адаптиране на дозата. Вижте реда за ритонавир по-долу
Фозампренавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	Едновременно без адаптиране на дозата. Вижте реда за ритонавир по-долу

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Индинавир/Ефавиренц (800 mg В8Ч/200 mg ВД)	Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Индинавир: AUC: ↓ 31% (↓ 8 to ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Подобно намаляване на експозициите на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg В8Ч се прилага с ефавиренц 600 mg ВД (СУРЗА4 индукция) За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.	Няма достатъчно данни за да се направят препоръки относно дозирането на индинавир, в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Тъй като клиничната значимост на понижението на концентрацията на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид при избирането на схема, съдържаща ефавиренц, компонент на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.
Индинавир/Емтрицитабин (800 mg В8Ч/200 mg ВД)	Индинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Индинавир/Тенофовир дизопроксил (800 mg В8Ч/245 mg ВД)	Индинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Лопинавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (400 mg ДПД/100 mg ДПД/245 mg ВД)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 до ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 до ↑ 66) По-високи концентрации тенофовир може да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително нарушения на бъбреците.	Няма достатъчно данни за да се направят препоръки относно дозирането на лопинавир/ритонавир в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Едновременното приложение налопинавир/ритонавир и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц	Значително намаляване на експозицията на лопинавир, налагащо корекция на дозата на лопинавир/ритонавир. Когато се използва комбинация на ефавиренц и два НИОТ, 533/133 mg с лопинавир/ритонавир (меки капсули) два пъти дневно, се постигат подобни плазмени концентрации на лопинавир, както при лопинавир/ритонавир (меки капсули) 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц (исторически данни).	
Лопинавир/ритонавир таблетки/Ефавиренц (400/100 mg дпд/600 mg ВД) (500/125 mg ДПД/600 mg ВД)	Лопинавир концентрации: ↓ 30-40% Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, без ефавиренц. Промяна на дозата на лопинавир/ритонавир е необходима, когато се дава с ефавиренц. За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.	
Лопинавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg ДПД/600 mg ВД)	Ритонавир: Сутрин AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) Вечер AUC: ↔ Сутрин C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) Вечер C _{max} : ↔ Сутрин C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86) Вечер C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50) Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46) (инхибиране на CYP-медиран оксидативен метаболизъм) Когато ефавиренц се прилага с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появява се замаяване, гадене, парестезия и повишаване стойностите на чернодробните ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).	Едновременното приложение на ритонавир в дози от 600 mg и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва. Когато се използва Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с ниски дози ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, дължащи се на възможните фармакодинамични взаимодействия.
Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Ритонавир/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-горе.	Наличните данни са недостатъчни за да се направят препоръки относно дозирането на саквинавир/ритонавир в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.
Саквинавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тенофовир дизопроксил със саквинавир подсилен с ритонавир.	Едновременното приложение на саквинавир/ритонавир с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Саквинавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	Използването на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва.
CCR5 антагонисти		
Маравирок/Ефавиренц (100 mg ДПД/600 mg ВД)	Маравирок: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 до ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 до ↓ 62) Концентрациите на ефавиренц не са измервани, не се очаква ефект.	Вижте Кратката характеристика на продукта за лекарствения продукт, съдържащ маравирок.
Маравирок/Тенофовир дизопроксил (300 mg ДПД/245 mg)	Маравирок: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Концентрациите на тенофовир не са измервани, не се очаква ефект.	
Маравирок/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Ингреазен инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg единична доза / -)	Ралтегравир: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 индукция).	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан и ралтегравир може да прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Ралтегравир/Тенофовир дизопроксил (400 mg ДПД./-)	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (механизмът на взаимодействие е неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Ралтегравир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието на ефавиренц с други НИОТ, освен ламивудин зидовудин и тенофовир дизопроксил. Клинично значими взаимодействия не са открити и не се очакват, тъй като НИОТ се метаболизират по различен път от ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за едни и същи метаболизиращи ензими и пътища на елиминиране.	Поради сходството между ламивудин и емтрицитабин, компонент на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се прилага едновременно с ламивудин (вж. точка 4.4).
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано.	Тъй като е доказано, че употребата на два ННИОТ не е полезна във връзка с ефикасността и безопасността, едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с друг ННИОТ не се препоръчва.
Диданозин/Тенофовир дизопроксил	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60 % повишаване на експозицията на диданозин.	Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan дизопроксил и диданозин не се препоръчва.
Диданозин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	

<p>Лекарствени продукти по терапевтични области</p>	<p>Ефекти върху нивата на лекарствения продукт</p> <p>Средна промяна на AUC, C_{max}, C_{min}, в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има</p> <p>(механизъм)</p>	<p>Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)</p>
<p>Диданозин/Емтрицитабин</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	<p>Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход.</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вълтреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин.</p> <p>Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечението на инфекция с HIV 1.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Хепатит С противовирусни		
Елбасвир/Гразопревир + Ефавиренц	<p>Елбасвир: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4 или P-гр индукция – ефект върху елбасвир)</p> <p>Гразопревир: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4 или P-гр индукция – ефект върху гразопревир)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор към елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значителните понижения на плазмените концентрации на елбасвир/гразопревир поради индукция на CYP3A4 или P-гр. Вижте кратките характеристики на продуктите елбасвир/гразопревир за повече информация.
Глекапревир/пибрентасвир/ ефавиренц	<p><i>Очаквани:</i> Глекапревир: ↓ Пибрентасвир: ↓</p>	Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир с ефавиренц, компонент на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, може значително да намали плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир, водещо до намален терапевтичен ефект. Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва. За повече информация вижте кратката характеристика на продукта на глекапревир/пибрентасвир.

<p>Лекарствени продукти по терапевтични области</p>	<p>Ефекти върху нивата на лекарствения продукт</p> <p>Средна промяна на AUC, C_{max}, C_{min}, в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има</p> <p>(механизъм)</p>	<p>Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ДПД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 до ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 до ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 до ↑ 197)</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенциира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасви: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48) Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)</p>	<p>Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан със софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир се очаква да доведе до понижаване на плазмените концентрации на велпатасвир и воксилапревир. Едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан със софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Проучени са само реакциите със софосбувир/велпатасвир <i>Очаквани:</i> Воксилапревир:↓	
Софосбувир (400 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C _{min} : ↔	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и софосбувир може да бъдат съвместно прилагани без коригиране на дозата.
Антибиотици		
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg ДПД/400 mg ВД)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (СУРЗА4 индукция) 46 % от незаразените доброволци развиват обрив при лечение с ефавиренц и кларитромицин.	Клиничното значение на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известно. Може да се обмислят алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Други макролидни антибиотици, като еритромицин не са проучвани в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.
Кларитромицин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Кларитромицин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Антимикобактериални		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg ВД/600 mg ВД)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (СУР3А4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да бъде повишена с 50 % при приложение заедно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан. Имайте предвид необходимостта от удвояване на дозата при схеми, където рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан. Клиничният ефект на тази корекция на дозата не е бил адекватно оценен. Индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор следва да се имат предвид, когато се прави корекция на дозата (вж. точка 5.2).
Рифабутин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Рифабутин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg ВД/600 mg ВД)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (СУР3А4 и СУР2В6 индукция)	Когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан се приема с рифампицин при пациенти с тегло 50 kg и повече, допълнително 200 mg/дневно (800 mg общо) ефавиренц може да осигури експозиция, подобна на една дневна доза от 600 mg
Рифампицин/Тенофовир дизопроксил (600 mg ВД/245 mg ВД)	Рифампицин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Рифампицин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	ефавиренц, когато се приема без рифампицин. Клиничният ефект на това адаптиране на дозата не е достатъчно оценен. Трябва да се има предвид индивидуалната поносимост и вирусологичен отговор при корекция на дозата (вж. точка 5.2). Не се препоръчва корекция на дозата на рифампицин, когато се прилага с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
Противогъбични средства		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg ДПД/600 mg ВД)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (намаление на концентрацията на итраконазол: СУРЗА4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, когато се използва с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се обмисли приложение на алтернативно противогъбично лечение.
Итраконазол/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Итраконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Позаконазол/Ефавиренц (-/400 mg ВД)	Позаконазол: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G индукция)	Съпътствава употреба на позаконазол и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента превишава риска
Позаконазол/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Позаконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Вориконазол/Ефавиренц (200 mg ДПД/400 mg ВД)	Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (компетитивно инхибиране на оксидативния метаболизъм) Едновременното приложение на стандартни дози ефавиренц и вориконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).	Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да бъде променяна; поради което вориконазол и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се прилагат едновременно.
Вориконазол/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Вориконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Антималарийни средства		
Артемедер/Лумефантрин/Ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози по 4 таблетки всяка за 3 дни/600 mg ВД)	Артемедер: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Дихидроартемизинин (активен метаболит): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Лумефантрин: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Тъй като намалени концентрации на артемедер, дихидроартемизинин или лумефантрин може да доведат до намаляване на противомаларийната ефикасност, препоръчително е да се внимава, когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и артемедер/лумефантрин таблетки се прилагат едновременно.
Артемедер/Лумефантрин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Артемедер/Лумефантрин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Атоваквон и прогуанил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg единична доза/600 mg ВД)	Атоваквон: AUC: ↓ 75% (↓ 62 to ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) Прогуанил: AUC: ↓ 43% (↓ 7 to ↓ 65) C _{max} : ↔	Едновременното приложение на атоваквон/прогуанил с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се избягва.
Атоваквон и прогуанил хидрохлорид/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Атоваквон и прогуанил хидрохлорид/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg ВД/600 mg ВД)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижение на концентрацията на карбамазепин: СУР3А4 индукция; понижение концентрацията на ефавиренц: СУР3А4 и СУР2В6 индукция) Едновременното приложение на по-високи дози ефавиренц и карбамазепин не е проучвано.	Не може да се дадат препоръки относно дозирането на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан прилаган в комбинация с карбамазепин. Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва да бъдат периодично мониторираны.
Карбамазепин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Карбамазепин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на СУР изоензимите	Не е проучвано взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Има потенциал за редуциране или повишаване плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал или други антиконвулсанти, които са субстрати на СУР изоензимите с ефавиренц.	Когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан се прилага едновременно с антиконвулсанти, субстрати на СУР изозими, трябва да се провежда периодично мониториране на нивата на антиконвулсантите.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg ДПД/600 mg ВД)	Не е установен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липсата на клинично значим ефект върху фармакокинетиката на валпроева киселина.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан и валпроева киселина може да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани с цел контрол на пристъпите
Валпроева киселина/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Валпроева киселина/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Вигабатрин/Ефавиренц Габапентин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вагабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и няма вероятност да се конкурират с ефавиренц за едни и същи метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и вигабатрин или габапентин може да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Вигабатрин/Емтрицитабин Габапентин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Вигабатрин/Тенофовир дизопроксил Габапентин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации и ефекта на варфарин или аценокумарол потенциално се увеличават или намаляват от ефавиренц.	Може да е необходимо адаптиране на дозата на варфарин или аценокумарол, когато се прилага едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg ВД/600 mg ВД)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Когато се приема едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, повишаването на дозата на сертралин трябва да става според клиничния отговор.
Сертралин/ Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Сертралин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg ВД/600 mg ВД)	Пароксетин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и пароксетин може да се приемат едновременно без промяна на дозата.
Пароксетин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Пароксетин/Тенофовир Дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Флуоксетин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Тъй като флуоксетин има подобен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиращ ефект, очаква се и при флуоксетин също да няма взаимодействие.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и флуоксетин може да се приемат едновременно без промяна на дозата
Флуоксетин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Флуоксетин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg единична доза (продължително освобождаване)/600 mg ВД]	Бупропион: AUC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47) Хидроксипропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Повишаването на дозата бупропион трябва да се води от клиничния отговор, но максималната препоръчителна доза бупропион не трябва да се надвишава. Не се налага коригиране на дозата за ефавиренц.
Бупропион/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупропион/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЛЕКАРСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg ВД/600 mg ВД)	<p>Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75) N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (СУРЗА4 индукция) Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.</p>	Коригирането на дозата дилтиазем трябва, когато се прилага едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан трябва да става според клиничния отговор (вж. в Кратката характеристика на продукта на дилтиазем).
Дилтиазем/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Дилтиазем/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил не е проучвано. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокери на калциевите канали, който е субстрат на СУРЗА4 ензима, има потенциална възможност за понижаване на плазмената концентрация на блокера на калциевите канали.	Коригирането на дозата на блокери на калциевите канали, при едновременно приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан, трябва да става според клиничния отговор (вж. Кратка характеристика на продукта на блокери на калциевите канали).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ЛИПИДОПОНИЖАВАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
HMG Co-A редуктазни инхибитори		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg ВД/600 mg ВД)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26) 2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23) 4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51) Общи активни HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на аторвастатин, когато се прилага едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (вж. Кратката характеристика на продукта за аторвастатин).
Аторвастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Аторвастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Правастатин/Ефавиренц (40 mg ВД/600 mg ВД)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 до ↑ 12)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на правастатин, когато се прилага едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (вж. Кратката характеристика на продукта за правастатин).
Правастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Правастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg ВД/600 mg ВД)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Общи активни НМГ Со-А редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) (СУР3А4 индукция) Едновременното приложение на ефавиренц с аторвастатин, правастатин и симвастатин не повлияват стойностите на AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на симвастатин, когато се прилага едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (вж. Кратката характеристика на продукта за симвастатин).
Симвастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Симвастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Розувастатин до голяма степен се отделя непроменен чрез фекалиите, поради това взаимодействие с ефавиренц не се очаква.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и розувастатин може да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Розувастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Розувастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорално: Етинилестрадиол+Норгестимат/ Ефавиренц 0,035 mg+0,25 mg ВД/600 mg ВД)	Етинилестрадиол: AUC C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64% (↓ 62 до ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83% (↓ 79 до ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 до ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие. Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.	В допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва и надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).
Етинилестрадиол/Тенофовир дизопроксил (-/245 mg ВД)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Норгестимат/Етинилестрадиол / Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Инжекция: Депомедроксипрогестерон ацетат (ДМПА)/Ефавиренц (150 mg i.m. единична доза ДМПА)	В 3-месечно проучване на лекарствените взаимодействия, не са открити значими разлики във фармакокинетичните параметри на МПА между пациентите, получаващи ефавиренц-съдържаща антиретровирусна терапия и пациентите, които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са открити от други изследователи, въпреки че плазмените нива на МПА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания, плазмените нива на прогестерон за пациентите, получаващи ефавиренц и ДМПА остават ниски в съответствие с потискане на овулацията.	Поради ограничената информация, в допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва и надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).
ДМПА/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
ДМПА/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц	Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има отделни постмаркетингови съобщения за неуспех на контрацепцията с етоногестрел при пациенти с експозиция на ефавиренц.	В допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).
Етоногестрел/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Етоногестрел/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Имуносупресори, метаболизирани от СYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц	Взаимодействията не са проучвани. Може да се очаква ↓експозиция на имуносупресора (индукция на СYP3A4). Не се очаква тези имуносупресори да повлияят на експозицията на ефавиренц.	Може да е необходимо адаптиране на дозата на имуносупресора. При спиране или при започване на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan се препоръчва
Такролимус/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (0,1 mg/kg ВД/200 mg/245 mg ВД)	Такролимус: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Тенофовир дизопроксил: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за минимум 2 седмици (до достигане на стабилни концентрации).
ОПИОИДИ		
Метадон/ Ефавиренц (35-100 mg ВД/600 mg ВД)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (СYP3A4 индукция) При проучване на заразени с HIV наркомани, които прилагат наркотици интравенозно, едновременното прилагане на ефавиренц и метадон води до понижаване плазмените нива на метадон и симптоми на опиоидно отнемане. Дозата на метадон е повишена със средно 22 % за облекчаване на симптомите на отнемане.	Едновременното приложение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc-интервала (вж. точка 4.3

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Метадон/Тенофовир дизопроксил (40-110 mg ВД/245 mg ВД)	Метадон: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Метадон/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупренорфин/налуксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия	Въпреки намаление на експозицията на бупренорфин, няма пациенти, които да показват симптоми на отнемане. Може да не е необходимо адаптиране на дозата на бупренорфин при едновременно приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.
Бупренорфин/налуксон/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупренорфин/налуксон/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

¹ Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

Не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия при приложението на ефавиренц с азитромицин, цетиризин, фосампренавир/ритонавир, лоразепам, зидовудин, алуминиев/магнезиев хидроксид антиациди, фамотидин или флуконазол. Потенциалът за взаимодействие между ефавиренц и други азолови противогъбични продукти, като кетоназол, не е проучен.

Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при приложението на емтрицитабин едновременно със ставудин, зидовудин или фамцикловир. Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при приложението на тенофовир дизопроксил едновременно с емтрицитабин или рибавирин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал вж. по-долу и тачка 5.3)

При жени лекувани с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се избягва забременяване. При жените с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност преди да започнат да приемат Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

Контрацепция при мъже и жени

По време на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan винаги трябва да се използват бариерни контрацептивни методи, в комбинация с други методи на контрацепция (например, перорални или други хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5). Поради дългия полуживот на ефавиренц, се препоръчва приложението на адекватни контрацептивни мерки 12 седмици след прекратяване приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

Бременност

Ефавиренц: При ретроспективни съобщения, има седем случая на находки, съответстващи на дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всички при майки с експозиция на схеми съдържащи ефавиренц (с изключение на ефавиренц-съдържащи комбинирани таблетки с фиксирани дози), през първия триместър. При комбинирана таблетка с фиксирана доза съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, са съобщени два допълнителни случая (1 проспективно и 1 ретроспективен), включително събития, съвместими с дефекти на невралната тръба. Причинна връзка на тези събития с използването на ефавиренц не е установена и общото в тях не е известно. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от феталното развитие на плода (по това време невралната тръба се затваря), този потенциален риск би засегнал жени, лекувани с ефавиренц през първия триместър на бременността.

Към юли 2013 г., регистърът на бременни, при които е приложено антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) е получил проспективни съобщения за 904 бременности на жени, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми, през първия триместър на бременността, довели до 766 живородени деца. При едно дете се съобщава за дефект на невралната тръба, а честотата и вида на останалите вродени дефекти са подобни на наблюдаваните при деца на жени, с експозиция на несъдържащи ефавиренц схеми, както и при тези на HIV-отрицателните контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случая на 1 000 живородени.

При маймуни, третирани с ефавиренц, се наблюдават малформации във фетусите (вж. точка 5.3).

Емтрицитабин и тенофовир дизопроксил: Голям обем данни за бременни жени (за изхода от повече от 1 000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързани с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Кърмене

Доказано е, че ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир се екскретират в кърмата при хора. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Поради това, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се използва по време на кърмене.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Няма опит при хора за ефекта на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Проучванията при животни не показват наличие на вредни ефекти на ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При лечение с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, обаче, има съобщения за замайване. Ефавиренц може също да причини нарушаване на концентрацията и/или сънливост. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако имат такива симптоми, трябва да избягват да изпълняват потенциално опасни задачи като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Комбинацията от ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил е проучена при 460 пациенти като комбинирана таблетка с фиксирани дози съдържаща ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (проучване AI266073) или като продукти, съдържащи отделните съставки (проучване GS-01-934). Най-общо нежеланите лекарствени реакции бяха съвместими с реакциите, са в съответствие с тези наблюдавани в предишните проучвания на отделните съставки. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, които се считаха за възможно или вероятно свързани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациентите, лекувани до 48 седмици в проучване AI266073, са психични нарушения (16%), нарушения на нервната система (13%), и стомашно-чревни нарушения (7%).

Съобщени са тежки кожни реакции, като синдром на Stevens–Johnson и еритема мултиформе; невропсихиатрични нежелани лекарствени реакции (включително тежка депресия, смърт вследствие на самоубийство, поведение, подобно на психоза, гърчове); тежки чернодробни събития, панкреатит и лактатна ацидоза (понякога с летален изход).

Има също съобщения за редки случаи на бъбречно нарушение, бъбречна недостатъчност и нечести случаи на проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Fanconi), водеща понякога до костни аномалии (рядко до фрактури). Наблюдението на бъбречната функция е препоръчително за пациентите, които приемат Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan (вж. точка 4.4).

Преустановяването на терапията с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan при пациенти с коинфекция с HIV и HBV може да бъде свързано с тежки остри екзацербации на хепатита (вж. точка 4.4).

Приложението на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции от клинично проучване и постмаркетинговия опит с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и отделните съставки на комбинацията на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при антиретровирусна комбинирана терапия, са изброени в Таблица 2 по-долу по системно-органна класификация, честота и компонента(ите) на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, при които се проявяват нежеланите реакции. В рамките на всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени според тежестта в низходящ ред. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Нежелани реакции, свързани с употребата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил:

Възникналите в резултат на лечението нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, докладвани при проучване AI266073 (над 48 седмици; n = 203), които не се свързват с един от отделните компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, включват:

Чести: - анорексия

Нечести: - сухота в устата
- несвързан говор
- повишен апетит
- понижено либидо
- миалгия

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, свързани с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, изброени според компонента(ите) на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, при които се проявяват нежеланите реакции

	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил		
	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>			
Чести		неутропения	
Нечести		анемия ¹	
<i>Нарушения на имунната система:</i>			
Чести		алергична реакция	
Нечести	свръхчувствителност		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>			
Много чести			хипофосфатемия ²
Чести	хипертриглицеридемия ³	хипергликемия, хипертриглицеридемия	
Нечести	хиперхолестеролемия ³		хипокалиемия ²
Редки			лактатна ацидоза
<i>Психични нарушения:</i>			
Чести	депресия (тежка при 1,6 %) ³ , тревожност ³ , патологични сънища ³ , безсъние ³	патологични сънища, безсъние	
Нечести	опит за самоубийств ³ , желание за самоубийство ³ , психоза ³ , мания ³ , параноя ³ , халюцинации ³ , еуфорично настроение ³ , променливо настроение ³ , състояние на объркване ³ , агресия ³ , кататония ³		
Редки	извършено самоубийство ^{3,4} , делюзии ^{3,4} , невроза ^{3,4}		

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил			
	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на нервната система:</i>			
Много чести		главоболие	Замайване
Чести	нарушения на церебеларната координация и равновесието ³ , сънливост (2,0%) ³ , главоболие (5,7%) ³ , нарушено внимание (3,6%) ³ , замайване (8,5%) ³	замайване	Главоболие
Нечести	гърчове ³ , амнези ³ , анормално мислене ³ , атаксия ³ , нарушена координация ³ , възбудимост ³ , тремор		
<i>Нарушения на окото:</i>			
Нечести	замъглено зрение		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>			
Нечести	тинитус, вертиго		
<i>Съдови нарушения:</i>			
Нечести	Зачервяване		
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>			
Много чести		диария, гадене	диария, повръщане, гадене
Чести	диария, повръщане, коремна болка, гадене	повишена амилаза, включително повишена панкреасна амилаза, повишена серумна липаза, повръщане, коремна болка, диспепсия	коремна болка, раздуване на корема, метеоризъм
Нечести	Панкреатит		Панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>			
Чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена гама-глутамилтрансфераза (GGT)	повишена серумна AST и/или повишена серумна ALT, хипербилирубинемия	Повишена трансaminaза
Нечести	остър хепатит		
Редки	чернодробна недостатъчност ^{3,4}		чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>			
Много чести	обрив (умерени до тежки, 11,6%; всички степени, 18%) ³		обрив

	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил		
	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
Чести	Сърбеж	Везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапуларен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна в цвета на кожата (повишена пигментация) ¹	
Нечести	синдром на Stevens–Johnson, еритема мултиформе ³ , тежък обрив (< 1 %)	ангиоедем ⁴	
Редки	Фотоалергичен дерматит		ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>			
Много чести		повишена креатининкиназа	
Нечести			рабдомиолиза ² , мускулна слабост ²
Редки			остеомалация (проявяваща се като костна болка и рядко водеща до фрактури) ^{3,4} , миопатия ²
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>			
Нечести			повишен креатинин, протеинурия, проксимална бъбречна тубулопатия, включително синдром на Fanconi
Редки			бъбречна недостатъчност (остра и хронична), остра тубулна некроза, нефрит (включително остър интерстициален нефрит) ⁴ , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>			
Нечести	Гинекомастия		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>			
Много чести			Астения
Чести	умора	болка, астения	

¹ Анемията е честа реакция, а промяната в цвета на кожата (увеличената пигментация) беше много честа реакция при приложение на емтрицитабин при педиатрични пациенти.

² Тази нежелана реакция може да настъпи като последица от проксимална бъбречна тубулопатия. При отсъствие на това заболяване, реакцията обикновено не се свързва с тенофовир дизопроксил.

³ Вижте точка 4.8. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции за повече подробности.

⁴ Тази нежелана реакция е установена при постмаркетингово проучване за ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Категорията на честотата е определена чрез изчисляване на статистическите данни, въз основа на общия брой пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични проучвания (n = 3 969) или подложени на експозиция с емтрицитабин в рандомизирани контролирани клинични проучвания (n = 1 563) или подложени на експозиция с тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и в програмата за разширен достъп (n = 7 319).

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Обрив: При клиничните проучвания на ефавиренц обривите обикновено са леки до умерени макулопапуларни кожни ерупции, които се появяват през първите две седмици от започване на лечението с ефавиренц. При повечето пациенти обривът отзвуча при продължаване на лечението с ефавиренц в рамките на един месец. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан може да бъде включен отново в лечението при пациенти прекъснали лечението си поради обрив. Препоръчва се използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди при възобновяване на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан.

Психични симптоми: Пациенти с анамнеза за психични нарушения изглежда имат повишен риск от сериозни психични нежелани реакции, посочени в колоната за ефавиренц на Таблица 2.

Симптоми от страна на нервната система: Симптомите от страна на нервната система са чести при ефавиренц, един от компонентите на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан. При контролирани клинични проучвания на ефавиренц симптоми от страна на нервната система с умерена до тежка интензивност се проявяват при 19% (тежки при 2%) от пациентите, като 2% от пациентите са преустановили терапията, поради такива симптоми. Те обикновено се появяват през първите един или два дни от лечението с ефавиренц и най-често отзвучават след първите две до четири седмици. Те може да се появят по-често, когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан се приема едновременно с храненето, вероятно поради повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Прилагането преди лягане обикновено подобрява поносимостта свързана с тези симптоми (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност с ефавиренц: Чернодробна недостатъчност при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други определени рискови фактори, съобщени в постмаркетинговия период, са характеризирани понякога с фулминантно развитие, в някои случаи прогресиращо до трансплантация или смърт.

Бъбречно увреждане: Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан може да причини бъбречно увреждане, се препоръчва проследяване на бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 4.8 Резюме на профила на безопасност). Проксималната бъбречна тубулопатия, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи съпътстващо нефротоксични лекарствени продукти) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Лактатна ацидоза: Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациенти с тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас С) (вж. точка 4.3) или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

Метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на телното и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунно реактивиране: Заразени с HIV пациенти с тежък имуноен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да развият от възпалителна реакция до асимптоматична или остатъчна опортюнистична инфекция. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче,

времето до настъпването им, което се съобщава, е много различно и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза: Съобщавани са случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднала HIV болест или продължително въздействие на комбинирана антиретровирусна терапия. Честота не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за безопасност за деца под 18-годишна възраст. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан не се препоръчва при тази популация (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Старческа възраст: Не са провеждани проучвания с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан при пациенти на възраст над 65 години. Пациентите в старческа възраст са с по-голяма вероятност за наличие на понижена чернодробна или бъбречна функция, следователно лечението на пациенти в старческа възраст с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане: Тъй като тенофовир дизопроксил може да причини бъбречна токсичност, се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция при всички пациенти с леко бъбречно увреждане, лекувани с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Коинфектирани с HIV/HBV или HCV пациенти: При проучването GS-01-934 само ограничен брой пациенти са били коинфектирани с HBV (n = 13) или HCV (n = 26). Профилът на нежеланите реакции на ефавиренц, на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при пациенти заразени едновременно с HIV/HBV или с HIV/HCV е подобен на наблюдавания при пациенти заразени с HIV без коинфекция. Както може да се очаква, обаче, при тази група пациенти, повишаването на AST и ALT се наблюдават по-често, отколкото в общата популация, заразена с HIV.

Екзацербации на хепатита след прекратяване на лечението: При инфектирани с HIV пациенти, коинфектирани с HBV, след прекратяване на лечението могат да се появят клинични и лабораторни данни за хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Някои пациенти по невнимание са приемали 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Те съобщават за повишаване на симптомите от страна на нервната система. При един пациент е имало неволеви мускулни контракции.

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде проследен за прояви на токсичност (вж. точка 4.8), и при необходимост да се проведе стандартно поддържащо лечение.

Прилагането на активен въглен може да се използва за отстраняване на неабсорбираното количество ефавиренц. Няма специфичен антидот при предозиране с ефавиренц. Тъй като

ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е с диализа да бъдат отстранени от кръвта значителни количества.

До 30 % от дозата емтрицитабин и приблизително 10 % от дозата тенофовир може да бъдат отстранени с хемодиализа. Не е известно доколко емтрицитабин или тенофовир може да бъдат отстранени с перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинирани, АТС код: J05AR06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц потиска неконкурентно обратната транскриптаза (ОТ) на HIV-1 и не потиска значимо ОТ на човешки имунодефицитен вирус-2 (HIV-2) или клетъчните ДНК полимерази (α , β , γ и δ). Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидин. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир, нуклеозид монофосфат (нуклеотид) аналог на аденозин монофосфат.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчните ензими съответно до емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* проучванията показват, че емтрицитабин, и тенофовир могат да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно инхибират обратната транскриптаза на HIV-1, което води до прекъсване на ДНК веригата.

Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат са слаби инхибитори на ДНК полимеразата при бозайници и няма данни за токсичност по отношение на митохондриите както *in vitro*, така и *in vivo*.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc-интервала е оценен в открито, контролирано с известен очакван отговор и плацебо-контролирано кръстосано проучване с фиксирана еднократна последователност от 3 периода, с 3 лечения при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6 *6/*6 генотип след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни е 2,25 пъти по-висока от средната C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6 *1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължаването на QTc-интервала. Въз основа на връзката концентрация-QTc-интервал, средното удължаване на QTc-интервала и неговата горна граница при 90% доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участниците с генотип CYP2B6*6/*6, след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни (вж. точка 4.5).

Антивирусна активност *in vitro*

Ефавиренц показва антивирусна активност срещу повечето несвързани с общ В предшественик изолати (подтипове А, АЕ, АG, С, D, F, G, J и N), но има намалена антивирусна активност срещу група О вируси. Емтрицитабин показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, Е, F и G. Тенофовир показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, Е, F, G и О. Емтрицитабин и тенофовир, показват шамовоспецифична активност срещу HIV-2 и антивирусна активност срещу HBV.

При комбинирани проучвания, оценяващи *in vitro* антивирусната активност на ефавиренц и емтрицитабин заедно, ефавиренц и тенофовир заедно и емтрицитабин и тенофовир заедно, се наблюдават адитивни до синергични антивирусни ефекти.

Резистентност

Резистентност към ефавиренц може да бъде селектирана *in vitro* и води до единично или множествено заместване на аминокиселини в HIV-1 ОТ, включително L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N е най-често наблюдаваното ОТ заместване във вирусни изолати от пациенти, при които е наблюдаван ребаунд на вирусния товар при клиничните проучвания с ефавиренц. Наблюдава се също, но по-рядко, и заместване в ОТ позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225, а често само в комбинация с K103N. Профилите на кръстосана резистентност за ефавиренц, невирапин и делавирдин *in vitro* показват, че K103N заместването води до загуба на чувствителност и към трите ННИОТ.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ННИОТ е малък, поради различните места за свързване върху мишената и механизма на действие. Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е малък, поради участващите различни ензимни мишени.

Резистентност към емтрицитабин или тенофовир е наблюдавана *in vitro*, а също и при някои заразени с HIV-1 пациенти поради развитието на M184V или M184I заместване в ОТ при емтрицитабин или K65R заместване в ОТ при тенофовир. Резистентните на емтрицитабин вируси с M184V/I мутация са с кръстосана резистентност към ламивудин, но запазват чувствителността си към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Мутацията K65R може да се селектира и с абакавир или диданозин, като води до намалена чувствителност към тези вещества плюс ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с HIV-1 с K65R мутация. Както K65R така и M184V/I мутацията запазват пълна чувствителност към ефавиренц. Освен това, K70E заместването в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниско ниво на намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир.

Пациенти с HIV-1 с три или повече свързани с тимидинов аналог мутации (ТАМ), които включват или M41L, или L210W заместване в RT показват намалена чувствителност към тенофовир дизопроксил.

In vivo резистентност (пациенти, нелекувани с антиретровирусна терапия): При отворено рандомизирано клинично проучване с продължителност 144 седмици (GS-01-934) сред при нелекувани с антиретровирусни средства пациенти, при което ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се използват самостоятелно (или като ефавиренц и фиксирана комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил (Truvada) в периода от седмица 96 до седмица 144), направено е генотипизиране на плазмени HIV-1 изолати от всички пациенти с потвърдена HIV РНК > 400 копия/ml през 144 седмица или при по-ранно прекратяване на лекарствения продукт (вж. точка *Клиничен опит*). Към седмица 144:

- Мутацията M184V/I се е развила при 2/19 (10,5%) анализирани изолата от пациенти в групата ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил и при 10/29 (34,5%) анализирани изолата от пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + ламивудин/зидовудин (p-стойност < 0,05 при анализа за точност по Fisher, при който са сравнени всички пациенти от групата, получаваща емтрицитабин + тенофовир дизопроксил, с групата, лекувана с ламивудин/зидовудин).
- Нито един от анализирани вирусни не съдържа мутацията K65R или K70E.
- Генотипната резистентност към ефавиренц, и предимно мутацията K103N, се е развила при вирусите при 13/19 (68%) пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил, и при вирусите от 21/29 (72%) пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + ламивудин/зидовудин. Кратко описание на появата на мутации на резистентност е дадено в таблица 3.

Таблица 3: Развитие на резистентност в проучване GS-01-934 през 144 седмица

	Ефавиренц+ емтрицитабин+ тенофовир дизопроксил (N = 244)		Ефавиренц+ламиву дин/зидовудин (N = 243)	
Анализ на резистентността през 144 седмица		19		31
Генотипове по време на терапията	19	(100 %)	29	(100 %)
Резистентност към ефавиренц 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	
TAMs ²	0		2	(7 %)

* p-стойност < 0,05, Fisher's Exact test, сравняващ групата на ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил с групата на ефавиренц + ламивудин/зидовудин сред всички пациенти.

¹ Други мутации за резистентност към ефавиренц, включващи A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1), и M230L (n = 1).

² Мутации свързани с тимидинов аналог, включващи D67N (n = 1) и K70R (n = 1).

В отвореното продължение на проучване GS-01-934, където пациентите получават ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на гладно, са наблюдавани 3 допълнителни случая на резистентност. И 3-мата участници са получили комбинация с фиксирани дози комбинация от ламивудин и зидовудин (Combivir) и ефавиренц за 144 седмици, след което са преминали на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Двама участници с потвърден вирусологичен рибанд развият NNRTI замествания, свързани с резистентност към, ефавиренц включващи K103N, V106V/I/M и Y188Y/C замествания в обратната транскриптаза на седмица 240 (96 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) и седмица 204 (60 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил). Трети участник вече е имал замествания, свързани с NNRTI резистентност към ефавиренц и M184V заместване в обратната траскриптаза, свързано с резистентност към емтрицитабин при включване във фазата на продължение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, като е показал субоптимален вирусологичен отговор и е развил K65K/R, S68N и K70K/E свързани с NRTI резистентност замествания на седмица 180 (36 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил Mylan).

Моля, вижте Кратката характеристика на продукта на отделните компоненти за допълнителна информация относно *in vivo* резистентността към тези лекарствени продукти.

Клинична ефикасност и безопасност

При 144-седмично отворено рандомизирано клинично проучване (GS-01-934), при което непровеждали антиретровирусно лечение HIV-1 заразени пациенти получават или един път дневно схема с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил или фиксирана комбинация от ламивудин и зидовудин (Combivir), прилагани два пъти дневно и ефавиренц един път дневно (моля, вижте Кратката характеристика на лекарствения продукт). Пациентите, които завършат 144-те седмици лечение в която и да е от двете групи на лечение при проучване GS-01-934, получават възможността да продължат в отворената удължена фаза на проучването с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на гладно. Има данни от 286 пациенти, които са преминали към ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил: 160

преди това са получавали и ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, а 126 преди това са получавали ламивудин/зидовудин (Combivir) и ефавиренц. Висока честота на вирусологично потискане се поддържа от участници и в двете начални групи, които са получили ефавиренц/емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил във фазата на открито продължение на проучването. След 96 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Mylan, HIV-1 РНК плазмените концентрации остават < 50 копия/ml при 82% от пациентите и < 400 копия/ml при 85% от пациентите (intention to treat analysis (ITT), липсващ=неуспешен).

Проучването A1266073 е 48-седмично отворено рандомизирано клинично проучване при HIV заразени пациенти, което сравнява ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил спрямо антиретровирусно лечение, състоящо се от поне два нуклеозидни или нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) с протеазен инхибитор или не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза; но схема, не включваща всички компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил). Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се прилага на празен стомах (вж. точка 4.2). Пациентите никога не са имали вирусологичен неуспех при минало антиретровирусно лечение, нямат известни HIV-1 мутации, придаващи резистентност към някоя от трите съставки на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и са вирусологично потиснати най-малко три месеца към изходното ниво. Пациентите или са преминали на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (N = 203) или са продължили своята първоначална схема на антиретровирусна терапия (N = 97). Данни от четиридесет и осем седмици показват, че при пациенти, които са рандомизирани да преминат на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, се поддържат високи нива на вирусологично потискане, сравними с тези при първоначалната схема на лечение (вж. Таблица 4).

Таблица 4: Данни за 48-седмична ефикасност от проучване A1266073, при което ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е прилаган при вирусологично потиснати пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия

Крайна точка	Група на лечение		Разлика между ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и първоначалната схема на лечение (95 % CI)
	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (N = 203) n/N (%)	Останаха на първоначална та схема на лечение (N = 97)	
Пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,8 %	8,9 % (-7,7 % до 25,6 %)
M=Изключени	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % до 6,7 %)
M=Отпаднали	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % до 9,3 %)
Модифициран LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % до 2,7 %)
Пациенти с HIV-1 РНК < 200 копия/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % до 2,2 %)
M=Изключени	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % до 4,2 %)
M=Отпаднали	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % до 7,9 %)

PVR (KM): Теоретичен вирусологичен отговор оценен на базата на *Kaplan Meier* (KM) метод

M: Липсващи

Модифициран LOCF: Post-hoc анализ, при който пациентите с вирусологичен неуспех или прекратяване поради нежелани лекарствени реакции са третираны като отпаднали; за другите отпаднали се прилага методът LOCF (първо наблюдение прехвърлено).

Когато двете подгрупи се анализират поотделно, степента на повлияване при подгрупата с предхождащо ПИ-лечение е числено по-ниска при пациенти, преминали на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan [92,4 % срещу 94,0 % за PVR (анализ за чувствителност) съответно за Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и

SBR пациентите ; разлика (95 %CI) от -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %). В подгрупата, с предхождащо ННИОТ-лечение, степента на повлияване е 98,9 % срещу 97,4 % съответно за Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и SBR пациентите; разлика (95 %CI) от 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %)].

Подобна тенденция е наблюдавана при анализ на подгрупа лекувани пациенти с изходна стойност HIV-1 RNA < 75 копия/ml при ретроспективно кохортно проучване (данни, събирани в продължение на 20 месеца, вж. Таблица 5).

Таблица 5: Поддържане на теоретичен вирусологичен отговор (по Kaplan Meier % (стандартна грешка) [95%CI] на 48-ма седмица при лекувани пациенти с изходна стойност HIV-1 RNA < 75 копия/ml, които са преминали на лечение ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил според вида на предишната антиретровирусна схема (Kaiser Permanente база данни с пациенти)

Предходно ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Съставки (N=299)	ННИОТ-базирана предходна схема (N=104)	PI-базирана предходна схема (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%]

В момента липсват данни от клинични проучвания с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan при непровеждали лечение пациенти или многократно лекувани преди това пациенти. Няма клиничен опит с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan при пациенти, които са имали вирусологичен неуспех при провеждане на схема на лечение с антиретровирусен продукт от първа линия или в комбинация с други антиретровирусни продукти.

Пациенти с коинфекция с HIV и HBV

Ограниченият клиничен опит с пациенти с коинфекция с HIV и HBV показва, че лечението с емтрицитабин или тенофовир дизопроксил в антиретровирусно комбинирано лечение за контролиране на HIV инфекцията води също до намаление на HBV ДНК (съответно 3 log₁₀ намаление или 4 до 5 log₁₀ намаление) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 18 години все още не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Отделните лекарствени форми на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил са използвани за определяне на фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, прилагани поотделно при HIV заразени пациенти. Биоеквивалентността на една филмирана таблетка, съдържаща комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с една филмирана таблетка ефавиренц 600 mg плюс една твърда капсула емтрицитабин 200 mg плюс една филмирана таблетка тенофовир дизопроксил 245 mg (еквивалентно на 300 mg тенофовир дизопроксил) прилагани заедно, е определена след прилагане на единична доза на гладно при здрави доброволци в проучване GS-US-177-0105 (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Обобщени фармакокинетични данни от проучване GS-US-177-0105

Показатели	Ефавиренц (n = 45)			Емтрицитабин (n = 45)			Тенофовир дизопроксил (n = 45)		
	Проба	Референтен продукт	GMR (%) (90 % CI)	Проба	Референтен продукт	GMR (%) (90 % CI)	Проба	Референтен продукт	GMR (%) (90 % CI)
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_{nf} (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_{1/2} (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)	

Проба: единична доза от една комбинирана таблетка с фиксирана доза, приета на гладно.

Референтен продукт: единична доза от 600 mg ефавиренц таблетка, 200 mg емтрицитабин капсула и

300 mg тенофовир дизопроксил таблетка, приети на гладно. Стойностите за Проба и Референтен продукт са средни (% коефициент на вариация)

GMR: средно геометрично съотношение на най-малките квадрати, CI = доверителен интервал

Абсорбция

При заразени с HIV пациенти, пикови плазмени концентрации на ефавиренц се постигат за 5 часа, а стационарни концентрации се достигат за 6 до 7 дни. При 35 пациенти, получавали ефавиренц 600 mg един път дневно, стационарни пикови концентрация (C_{max}) е 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [средна ± стандартно отклонение (S.D.) (коефициент на вариация (% CV))], C_{min} в стационарно състояние е 5,6 ± 3,2 μM (57 %), а AUC е 184 ± 73 μM·h (40 %).

Емтрицитабин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации на 1 до 2 часа след приложение. При многократно приложение на перорална доза емтрицитабин на 20 пациенти, заразени с HIV, C_{max} в стационарно състояние е 1,8 ± 0,7 μg/ml (средна ± S.D.) (39 %CV), C_{min} в стационарно състояние е 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %) и AUC е 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31 %) за 24 часов интервал на дозиране.

След перорално приложение на единична доза от 300 mg тенофовир дизопроксил на заразени с HIV-1 пациенти на гладно, максимални концентрации тенофовир се постигат за един час, като C_{max} и AUC (средна ± S.D.) (% CV) стойностите са съответно 296 ± 90 ng/ml (30 %) и 2 287 ± 685 ng·h/ml (30 %). Пероралната бионаличност на тенофовир от тенофовир дизопроксил при пациенти на гладно е приблизително 25 %.

Ефект на храната

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е оценена при наличие на храна.

Приложението на ефавиренц капсули с богата на мазнини храна повишава средната AUC и C_{max} на ефавиренц съответно с 28 % и 79 %, в сравнение с прилагането на гладно. В сравнение с приложението на гладно, приложението на тенофовир дизопроксил и емтрицитабин в комбинация с богата на мазнини храна или лека храна, повишава средната AUC на тенофовир съответно с 43,6% и 40,5% и на C_{max} с 16% и 13,5%, без да повлияват експозицията на емтрицитабин.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan се препоръчва за приложение на гладно, тъй като храната може да удължи експозицията на ефавиренц и може да доведе до

повишаване честотата на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 4.8). Очаква се експозицията на тенофовир (AUC) да бъде приблизително 30% по-ниска при приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan дизопроксил на гладно в сравнение с отделния компонент тенофовир дизопроксил приложен с храна (вж. точка 5.1).

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен (> 99 %) с човешките плазмени протеини, предимно албумин.

In vitro свързването при емтрицитабин с човешките плазмени протеини е < 4 % и не зависи от концентрацията в диапазона от 0,02 до 200 µg/ml. След интравенозно приложение обемът на разпределение на емтрицитабин е приблизително 1,4 l/kg. След перорално приложение емтрицитабин има висока степен на разпределение в организма. Средното отношение на концентрациите плазма/кръв е приблизително 1,0, а средното отношение семенна течност/плазма е приблизително 4,0.

In vitro свързването на тенофовир с човешки плазмени или серумни протеини е съответно < 0,7 % и 7,2 %, при концентрация на тенофовир в диапазона от 0,01 до 25 µg/ml. След интравенозно приложение обемът на разпределение на тенофовир е приблизително 800 ml/kg. След перорално приложение, тенофовир има висока степен на разпределение в организма.

Биотрансформация

Проучванията при хора и *in vitro* с човешки чернодробни микросоми показват, че ефавиренц основно се метаболизира от CYP до хидроксилирани метаболити с последващо глюкурониране на тези хидроксилирани метаболити. Тези метаболити са по същество неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2B6 са основните изозими, отговорни за метаболизма на ефавиренц и, че той потиска CYP изозими 2C9, 2C19 и 3A4. Проучванията *in vitro* показват, че ефавиренц не потиска CYP2E1 и потиска CYP2D6 и CYP1A2 само в концентрации, много по-високи от постиганите в клинични условия.

Плазмената експозиция на ефавиренц може да бъде увеличена при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на CYP2B6 изоензима. Клиничното значение на подобна връзка не е известно; обаче, потенциалът за повишена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани реакции не може да бъде изключен.

Установено е, че ефавиренц индуцира CYP3A4 и CYP2B6, което води до индуцирането на собствения метаболизъм, който може при някои пациенти да бъде клинично значим. При незаразени доброволци, многократното прилагане на 200 до 400 mg дневно за 10 дни води до по-ниско от очакваното кумулиране (22 до 42 % по-ниско) и по-кратък терминален полуживот от 40 до 55 часа (време на полуживот при еднократна доза 52 до 76 часа). Доказано е, че ефавиренц индуцира и UGT1A1. Експозициите на релтагравир (UGT1A1 субстрат) са редуцирани в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 1). Макар че данните *in vitro* предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения едновременно за повишени и намалени експозиции на субстрати на тези ензими, когато са прилагани заедно с ефавиренц *in vivo*. Нетният ефект от едновременното приложение не е ясен.

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидиране на тиоловата група до образуване на 3`-сулфоксид диастереомери (приблизително 9 % от дозата) и конюгация с глюкуронова киселина до образуване на 2`-О-глюкуронид (приблизително 4 % от дозата). *In vitro* проучванията потвърждават, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати на CYP ензимите. Нито емтрицитабин, нито тенофовир потискат *in vitro* метаболизъм на лекарствения продукт, медиран от някой от основните човешки CYP изоформи, участващи в биотрансформацията на лекарствения продукт. Освен това, емтрицитабин не потиска уридин 5`-дифосфоглюкуронил трансферазата – ензимът, отговорен за глюкуронидирането.

Елиминиране

Ефавиренц има относително дълъг полуживот, най-малко 52 часа след единична доза (вж. също данни от изпитването за биоеквивалентност, описано по-горе) и 40 до 55 часа след многократно приложение. Приблизително 14 до 34 % от радиоактивно маркирана доза ефавиренц се възстановява в урината и под 1 % от дозата се екскретира в урината като непроменен ефавиренц.

След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа. Емтрицитабин се екскретира основно през бъбреците, с пълно възстановяване на дозата в урината (приблизително 86 %) и фекалиите (приблизително 14 %). Тринадесет процента от дозата емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min.

След перорално приложение, елиминационният полуживот на тенофовир е приблизително 12 до 18 часа. Тенофовир се екскретира основно през бъбреците както чрез филтрация, така и чрез активна тубулна секреция, като приблизително 70 до 80 % от дозата се екскретира непроменена в урината след интравенозно приложение. Привидният клирънсът на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс е определен на приблизително 210 ml/min, което надвишава скоростта на гломерулна филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция има съществена роля в елиминирането на тенофовир.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир при пациенти в старческа възраст (на възраст над 65 години).

Пол

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир при мъже и жени е сходна. Ограничени данни предполагат, че жените може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към ефавиренц.

Етническа принадлежност

Ограничени данни предполагат, че пациентите от Азия и Тихоокеанския регион може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към ефавиренц.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при кърмачета и деца на възраст под 18 години (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил след едновременно приложение на отделните лекарствени форми или като комбинации от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при HIV заразени пациенти с бъбречно увреждане.

Определени са фармакокинетичните параметри след приложение на единични дози от отделните препарати с емтрицитабин 200 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg при незаразени с HIV пациенти с различна степен на бъбречно увреждане. Степента на бъбречното увреждане е определена по изходния креатининов клирънс (нормална бъбречна функция при креатининов клирънс > 80 ml/min; леко увреждане при креатининов клирънс = 50 до 79 ml/min; умерено увреждане при креатининов клирънс = 30 до 49 ml/min и тежко увреждане при креатининов клирънс = 10 до 29 ml/min).

Средната (% CV) експозиция на емтрицитабин се повишава от 12 µg•h/ml (25 %) при индивиди с нормална бъбречна функция до 20 µg•h/ml (6 %), 25 µg•h/ml (23 %) и 34 µg•h/ml (6 %) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

Средната (% CV) експозиция на тенофовир се повишава от 2,185 ng•h/ml (12 %) при пациенти с нормална бъбречна функция до 3 064 ng•h/ml (30 %), 6 009 ng•h/ml (42 %) и 15 985 ng•h/ml (45 %) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза (ESRD) налагащо хемодиализа, лекарствената експозиция между диализните сесии се повишава значително за 72 часа до 53 µg•h/ml (19 %) при емтрицитабин, и за 48 часа до 42 857 ng•h/ml (29 %) при тенофовир.

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане. Същевременно, под 1 % от дозата ефавиренц се екскретира непроменена в урината, така че вероятно ефектът от бъбречното увреждане върху експозицията на ефавиренц ще бъде минимален.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане се налага корекция на интервала на прилагане на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при заразени с HIV пациенти с чернодробно увреждане. А Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. В едно проучване с единична доза на ефавиренц полуживотът се удвои при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас С), което показва потенциал за много по-висока степен на акумулиране. Проучване с многократно приложение на ефавиренц не показва значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (СРТ, Клас А), в сравнение с контролните групи. Няма достатъчно данни, за да се установи дали умерено или тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас В или С) има някакво влияние върху фармакокинетиката на ефавиренц.

Фармакокинетиките на емтрицитабин не е проучена при незаразени с HBV пациенти и с различна степен на чернодробна недостатъчност. Като цяло, фармакокинетиката на емтрицитабин при заразени с HBV пациенти е подобна на тази при здрави индивиди и при заразени с HIV пациенти.

Единична доза от 245 mg тенофовир дизопроксил е приложена на незаразени с HIV пациенти с различна степен на чернодробно увреждане дефинирана по СРТ класификацията.

Фармакокинетиките на тенофовир не се променя значително при пациенти с чернодробно увреждане, което предполага, че при тях не се налага корекция на дозата прилаган тенофовир дизопроксил.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефавиренц: Неклиничните фармакологични изпитвания за безопасност на ефавиренц не показват особен риск за хора. При проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана билиарна хиперплазия при дългоопашати макаци, получавали ефавиренц ≥ 1 година в доза, водеща до средни стойности на AUC приблизително 2 пъти по-високи от тези при хора, получавали препоръчителната доза. При спиране на дозирането билиарната

хиперплазия претърпява обратно развитие. При плъхове е наблюдавана билиарна фиброза. Непостоянни гърчове са наблюдавани при някои маймуни, получавали ефавиренц ≥ 1 година, в доза, водеща до плазмени стойности за AUC 4 до 13 пъти по-високи от наблюдаваните при хора, получавали препоръчителната доза.

Ефавиренц не е мутагенен или кластогенен при конвенционалните тестове за генотоксичност. Проучванията на канцерогенност показват повишена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Механизмът на туморообразуването и потенциалното значение за хора не са известни. Проучванията за канцерогенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са отрицателни.

Проучванията за репродуктивна токсичност показват повишена фетална резорбция при плъхове. Не са наблюдавани малформации при фетуси на плъхове и зайци третирани с ефавиренц. В същото време са наблюдавани малформации при 3 от 20 фетуси/новородени на дългоопашати макаци третирани с ефавиренц, получили дози водещи до плазмени концентрации на ефавиренц подобни на тези при хора. При един фетус са наблюдавани аненцефалия и унилатерална анофтальмия с вторично уголемяване на езика. При друг е наблюдавана микроофтальмия и при трети несраснало небце.

Емтрицитабин: Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Тенофовир дизопроксил: Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност на тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора. Резултатите от изпитвания за токсичност при многократно прилагане на плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция по-високи или равни на нивата на клинична експозиция и при възможна връзка с клиничното приложение, включват токсичност бъбреците и костите и понижена концентрация на серумния фосфор. Токсичността за костите се диагностицира като остеомаляция (маймуни) и намалена костна минерална плътност (BMD) (плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се наблюдава при експозиция ≥ 5 пъти в сравнение с тази при педиатрични и възрастни пациенти; токсичност за костите се наблюдава при заразени ювенилни маймуни при много висока експозиция след подкожно приложение (≥ 40 пъти в сравнение с експозицията при пациенти). Резултатите от проучвания върху маймуни и плъхове показват наличието на свързано с веществото понижаване на чревната абсорбция на фосфати, с потенциално вторично понижаване на BMD.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* тест с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати в един от щамовете, използван в теста на Ames и слабо положителни резултати при един уринен лекарствен тест (UDS) върху първични хепатоцити от плъх. Той обаче е бил отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки показват само малка честота на дуоденални тумори при изключително високи дози при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. В същото време тенофовир дизопроксил понижава жизнения индекс и теглото на малките при проучвания за пери- и постнаталната токсичност с токсични за майката дози.

Комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил: Проучванията за генотоксичност и за токсичност след многократно прилагане с продължителност един месец или по-малко с комбинация от тези две съставки не установяват обостряне на токсикологичните ефекти в сравнение с проучванията с двете съставки поотделно..

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Хидроксипропилцелулоза частично заместена
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев метабисулфит (E223)
Лактоза монохидрат
Червен железен оксид (E172)

Филмово покритие

Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Макрогол
Поли(винил алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

Бутилки по 30 таблетки: След първото отваряне да се използват в рамките на 60 дни.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от HDPE с полипропиленова капачка на винт или защитена от деца полипропиленова капачка на винт, индукционно запечатана с алуминиево фолио и сушител с надпис "ДА НЕ СЕ ПОГЛЪЩА".

Опаковка: 30, 90 филмирани таблетки

Групова опаковка: 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Блистерна опаковка от OPA/алуминий/PE/HDPE/алуминий, съдържаща 30 и 90 таблетки.
Опаковка с перфориран блистер с единични дози от OPA/алуминий/PE/HDPE/алуминий, съдържаща 30 × 1, 90 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 Септември 2017
Дата на последно подновяване: 24 Май 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Унгария

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ (БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев метабисулфит и лактоза монохидрат
За допълнителна информация вижте листовката.

(Отнася се само за данните върху картонената кутия)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Бутилки по 30 таблетки: След първото отваряне да се използват в рамките на 60 дни.

<само за данните върху картонената кутия за 30 таблетки>

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

(Отнася се само за данните върху картонената кутия)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан

(Отнася се само за данните върху картонената кутия)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (СЪС СИНЬО КАРЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев метабисулфит и лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 90 (3 кутии по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 60 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1222/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОТДЕЛНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ СИНЬО КАРЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев метабисулфит и лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки.

Компонент на групова опаковка, не може да се продава самостоятелно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 60 дни.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1222/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев метабисулфит и лактоза монохидрат
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

30 × 1 филмирани таблетки (единична доза)

90 × 1 филмирани таблетки (единична доза)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1222/004 30 филмирани таблетки
EU/1/17/1222/005 90 филмирани таблетки
EU/1/17/1222/006 30 × 1 филмирани таблетки (единична доза)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 филмирани таблетки (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 600 mg/200 mg/245 mg филмирани
таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

**Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 600 mg/200 mg/245 mg
филмирани таблетки**
ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
3. Как да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. **Какво представлява Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и за какво се използва**

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа три активни съставки, използвани за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ):

- Ефавиренц е нуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза (ННИОТ)
- Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратна транскриптаза (НИОТ)
- Тенофовир е нуклеотиден инхибитор на обратна транскриптаза (НИОТ)

Всяка една от активните съставки, познати и като антиретровирусни лекарства, действа чрез потискане активността на ензима (обратна транскриптаза), който е необходим за размножаването на вируса.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е за лечение на инфекции с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) при възрастни на 18 и повече години, които преди това са били лекувани с други антиретровирусни лекарства и тяхната ХИВ-1 инфекция е под контрол за най-малко три месеца. Пациентите не трябва да са имали неуспех при предишно ХИВ-лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan:

- ако сте алергични към ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако имате нарушение на сърцето, като например абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT-интервала, който Ви поставя във висок риск от тежки сърдечни ритъмни проблеми (камерна тахикардия тип „тирбушон“).
- ако някой от Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) е починал внезапно поради сърдечен проблем или има сърдечни проблеми по рождение.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високо или ниско ниво на електролити като калий или магнезий в кръвта.
- ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте също “Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan”):
 - астемизол или терфенадин (използвани за лечение на сенна хрема или други алергии)
 - бепридил (използван за лечение на сърдечни заболявания)
 - цисаприд (използван за лечение на киселини)
 - елбасвир/гразопревир (използвани за лечение на хепатит С)
 - алкалоиди на моравото рогче (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - мидазолам или триазолам (използвани да помагат при безсъние)
 - пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамид (използвани за лечение на определени психически състояния)
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билков препарат, използван против депресия и безпокойство)
 - вориконазол (използван за лечение гъбични инфекции)
 - флекаинид, метопролол (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - определени антибиотици (макролиди, флуорохинолони, имидазол)
 - триазолови противогъбични средства
 - определени антималярийни средства
 - метадон (използван за лечение на пристрастяване към опиати)

Ако приемате някои от тези лекарства, уведомете Вашия лекар незабавно. Приемането на тези лекарства заедно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да причини сериозни или животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции или да попречи на правилното действие на тези лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

- Това лекарство не лекува напълно ХИВ инфекцията. Докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan все още може да развиете инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

- Докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да останете под лекарско наблюдение.

- **Информирайте лекаря си:**

- **ако приемате други лекарства**, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не бива да се приема едновременно с никое от тези лекарства.
- **ако имате или сте имали бъбречно заболяване** или ако изследванията показват проблеми с бъбреците Ви. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не се препоръчва, ако имате умерено до тежко бъбречно заболяване.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да засегне бъбреците Ви. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на бъбречната функция. Вашият лекар също така може да назначи кръвни изследвания по време на лечението за проследяване състоянието на Вашите бъбреци.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan обикновено не се приема с други лекарства, които може да увредят бъбреците (вижте *Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan*). Ако това не може да се избегне, Вашият лекар трябва да контролира състоянието на бъбречната Ви функция веднъж седмично.

- **ако имате нарушение на сърцето, като абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **ако в миналото сте имали психично заболяване**, включително депресия или злоупотреба с алкохол и наркотици. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).
- **ако в миналото сте имали гърчове (припадъци или пристъпи)** или ако сте били лекувани с противогърчови лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако взимате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на противогърчовото лекарство в кръвта Ви, за да бъде сигурен, че то не е повлияно при едновременен прием с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Вашият лекар може да Ви предпише друго противогърчово лекарство.
- **ако в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хроничен активен хепатит.** Пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирани антиретровирусни лекарства, са по-застрашени от тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери колко добре функционира черният Ви дроб или може да смени лечението Ви с друго лекарство. **Не взимайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, ако имате тежко чернодробно заболяване** (вижте по-горе в точка 2, *Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил Mylan*).

Ако имате хепатит В инфекция, Вашият лекар внимателно ще прецени кой е най-добрият режим на лечение за Вас. Тенофовир дизопроксил и емтрицитабин, две от активните съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, показват известно действие срещу вируса на хепатит В, въпреки че емтрицитабин не е разрешен за лечение на инфекция с хепатит В. Симптомите на Вашето

чернодробно заболяване може да се влошат след прекъсване приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Тогава Вашият лекар може да Ви назначи редовни кръвни изследвания, за да проверява колко добре функционира черният Ви дроб (вижте точка 3, *Ако преустановите приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan*).

- Независимо, че в миналото сте имали чернодробно заболяване, Вашият лекар ще предвиди редовни кръвни изследвания, за да проверява как функционира черният Ви дроб.
- **ако сте над 65 години.** Няма проучвания при достатъчен брой пациенти на възраст над 65 години. Ако сте над 65 години и Ви е предписан Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно.
- **След като започнете приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, внимавайте за:**
 - **признаци като замаяност, трудно заспиване, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани лекарствени реакции може да се проявяват през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отзвучават след първите 2 до 4 седмици.
 - **признаци като кожен обрив.** Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да причини обриви. Ако забележите признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, спрете приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и незабавно уведомете лекаря си. Ако имате обрив, докато вземате друг ННИОТ, може да сте изложени на по-голям риск от обрив при прием на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.
 - **признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и опортюнистична инфекция в миналото, може да се появят симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечение. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунни реакции на организма, позволяващи му да се бори с инфекциите, които може да съществуват без видими симптоми. Ако забележите симптоми на инфекция, моля уведомете Вашия лекар незабавно.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ-инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (загиване на костната тъкан, причинено от загуба на кръвоснабдяване на костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, повишеният индекс на телесна маса и други може да бъдат някои от множеството рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са ставна скованост и болки (особено в бедрото, коляното и рамото) и затруднения в движението. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете Вашия

лекар.

Проблеми с костите (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до фрактури) може също да се проявят поради увреждане на бъбречните тубулни клетки (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате болки в костите или счупвания на костите.

Тенофовир дизопростил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразена загуба на костна маса се наблюдава в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопростил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопростил върху костното здраве в дългосрочен план и рискът от бъдещи счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

Кажете на Вашия лекар, ако страдате от остеопороза. Пациентите с остеопороза са изложени на по-висок риск от счупвания.

Деца и юноши

- **Не давайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Mylan на деца и юноши** на възраст под 18 години. Употребата на Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопростил Mylan при деца и юноши не е проучена.

Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Mylan

Не трябва да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Mylan заедно с определени лекарства. Те са описани в *Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Mylan*, в началото на точка 2. Те включват някои често използвани лекарства и някои билкови препарати (включително жълт кантарион), които може да причинят сериозни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Освен това, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Mylan не трябва да бъде приеман заедно с други лекарства, съдържащи ефавиренц (освен ако не е препоръчано от Вашия лекар), емтрицитабин, тенофовир дизопростил, тенофовир алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил.

Уведомете Вашия лекар, ако вземате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви. Някои примери включват:

- аминокликозиди, ванкомицин (лекарства за бактериални инфекции)
- фоскарнет, ганцикловир, цидофовир (лекарства за вирусни инфекции)
- амфотерицин В, пентамидин (лекарства за гъбични инфекции)
- интерлевкин-2 (за лечение на рак)
- нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ, за облекчаване на костни и мускулни болки)

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Mylan може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати, като екстракти от гинко билоба. В резултат на това може да се повлияе количеството Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Mylan или други лекарства в кръвта Ви. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши някои от нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви или да провери нивата на лекарствата в кръвта

Ви. Важно е да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- **Лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекции):** Приемът на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с други антивирусни лекарства, съдържащи диданозин може да повиши нивата на диданозин в кръвта и да намали броя на CD4 клетките. Наблюдавани са редки случаи на възпаление на панкреаса и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), които понякога завършват със смърт, при едновременен прием на лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли евентуалното Ви лечение с лекарства, съдържащи тенофовир и диданозин.
- **Други лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция:** Следните протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир или атазанавир, усилен с ритонавир, или саквинавир. Вашият лекар може да Ви предпише алтернативно лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори. Кажете също на Вашия лекар, ако приемате маравирок.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С:** елбасвир/гразопревир, глекапревир/пибрентасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.
- **Лекарства, използвани за понижаване на липидите в кръвта (също наречени статини):** Аторвастатин, правастатин, симвастатин. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да понижи нивата на статини в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивата Ви на холестерол и ще реши дали да промени дозата на Вашия статин, ако това е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (противогърчови):** Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да понижи нивата на противогърчовите средства в кръвта Ви. Карбамазепин може да понижи нивата на ефавиренц – една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan в кръвта Ви. Вашият лекар трябва да реши дали да Ви предпише друг противогърчов продукт.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и микобактериум авиум комплекс, свързан със СПИН:** Кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Може да се наложи Вашият лекар да реши дали да промени дозата Ви или да Ви предпише друг антибиотик. Освен това, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза ефавиренц за лечение на Вашата ХИВ инфекция.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични лекарства):** Итраконазол или позаконазол. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да понижи количеството итраконазол или позаконазол в кръвта Ви. Вашият лекар може да реши да Ви предпише друго противогъбично лекарство.
- **Лекарства използвани за лечение на малария:** Атоваквон/прогуанил или артемедер/лумефантрин. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да намали количеството атоваквон/прогуанил или артемедер/лумефантрин в кръвта Ви.
- **Празиквантел,** лекарство, използвано за лечение на инфекции, причинени от паразитен червей.

- **Хормонални контрацептиви, като например противозачатъчни таблетки, инжекционен контрацептив (например, Депо-Провера), или контрацептив имплантат (например, Импланон):** Трябва да използвате също надежден метод за бариерна контрацепция (вижте *Бременност и кърмене*). Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да е причина хормоналните контрацептиви да нямат ефект. Наблюдавани са бременности при жени, които са приемали ефавиренц, компонент на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, докато са използвали контрацептивен имплантат, въпреки че не е било установено, че терапия с ефавиренц е причина противозачатъчните да няма ефект.
- **Сертралин**, лекарство, използвано за лечение на депресия. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви сертралин.
- **Метамизол**, лекарство, използвано за лечение на болка и треска.
- **Бупропион**, лекарство, използвано за лечение на депресия или да Ви помогне да спрете да пушите, тъй като може да се наложи Вашият лекар да смени дозата Ви бупропион.
- **Дилтиазем или сходни лекарства (наречени блокери на калциевите канали):** Когато започнете прием на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви блокери на калциевите канали.
- **Лекарства използвани за предотвратяване на реакцията на отхвърляне на трансплантиран орган, (наречени още имunosупресори)** като циклоспорин, такролимус или сиролимус. Когато започнете да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, Вашият лекар ще проследява внимателно плазмените концентрации на имunosупресора, като може да се наложи да коригира дозировката му.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарство, използвано за намаляване съсирването на кръвта): Може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените не трябва да забременяват по време на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да си направите тест за бременност, за да е сигурно, че не сте бременна преди започване на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, трябва да използвате надеждна форма на бариерна контрацепция (например презерватив) заедно с други методи за контрацепция, включително перорални (таблетки) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекции). Ефавиренц-една от активните съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да остане в кръвта Ви известно време след спиране на лечението. Поради тази причина трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като горе споменатите 12 седмици след като сте спрели да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

Незабавно уведомете лекаря си ако сте бременна или планирате бременност. Ако сте бременна, трябва да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан само, ако Вашият лекар реши, че това е крайно необходимо.

Наблюдавани са сериозни вродени дефекти при неродени животни и бебета на жени, лекувани с ефавиренц по време на бременност.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на всяко е лекарство.

Ако по време на бременността сте приемали Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по голяма от риска от нежелани реакции.

Не кърмете по време на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан. Съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан може да преминат в кърмата и да причинят сериозна вреда на Вашето бебе.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан може да причини замайване, нарушена концентрация и сънливост. Ако почувствате ефект от лекарството не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан съдържа натрий и лактоза
Това лекарство съдържа 7,5 mg натриев метабисулфит на таблетка, което може рядко да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазъм. Съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически "не съдържа натрий". Всяка таблетка съдържа също 105,5 mg лактоза. Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, потърсете Вашия лекар преди да започнете приема на това лекарство.

3. Как да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

Една таблетка всеки ден, приета през устата. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан трябва да се приема на празен стомах (обикновено определено като 1 час преди или 2 часа след хранене), за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани лекарствени реакции (например замаяност, сънливост) по-малко неприятни. Погълтайте таблетката Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан цяла с вода.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан трябва да се приема всеки ден.

Ако Вашият лекар реши да спре една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Мулан, може да Ви бъде предписан ефавиренц, емтрицитабин и/или тенофовир дизопроксил поотделно или заедно с други лекарства за лечение на Вашата ХИВ инфекция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, може да сте с повишен риск за поява на възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Свържете се с Вашия лекар или най-близкото отделение за спешна медицинска помощ за съвет. Носете опаковката с таблетките с Вас, за да можете лесно да опишете какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Важно е да не пропускате доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

Ако пропуснете доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan до 12 часа от обичайното време за прием, вземете я възможно най-скоро и приемете следващата си доза в обичайното време.

Ако е почти време за следващата Ви доза (по-малко от 12 часа), не вземайте пропуснатата доза. Изчакайте и вземете следващата доза в обичайния час. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете таблетката (до 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan), трябва да вземете друга таблетка. Не чакайте времето за прием на следващата доза. Не е необходимо да вземате друга таблетка, ако започнете да провърщате, след като е изминал повече от 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

Ако сте спрели приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Не спирайте приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, без да говорите с Вашия лекар. Спирането на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може сериозно да повлияе на Вашата реакция към бъдещо лечение. Ако приемът на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е спрял, говорете с лекаря си преди отново да започнете да приемате таблетки Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Вашият лекар може да реши да Ви предпише отделни съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, ако имате проблеми или се нуждаете от корекция на дозата.

Когато запасите Ви от Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan започнат да намаляват, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се увеличава, ако лекарството се спре дори за кратък период от време. Вирусът може да стане по-труден за лечение.

Ако имате едновременно ХИВ инфекция и хепатит В е особено важно да не спирате лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan без първо да сте разговаряли с Вашия лекар. Кръвни изследвания или признаци при някои пациенти показват влошаване на хепатита след спиране на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил (две от трите съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan). Ако се прекрати лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, Вашият лекар може да препоръча да възобновите лечението за хепатит В. Четири месеца след спиране на лечението може да се наложи за Ви се правят кръвни изследвания за оценка на функцията на черния. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва преустановяване на лечението, тъй като това може да доведе до влошаване на хепатита, което може да е животозастрашаващо.

Уведомете лекаря си незабавно за нови или необичайни симптоми след спиране на лечението, особено за симптоми, които свързвате с хепатит В инфекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: веднага информирайте Вашия лекар

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да доведе до смърт. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
 - дълбоко учестено дишане
 - сънливост
 - чувство на повдигане (гадене), повръщане и болки в стомаха.

Ако мислите, че може да имате лактатна ацидоза, свържете се веднага с Вашия лекар.

Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (те може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (синдром на Стивънс -Джонсън, еритема мултиформе, вижте точка 2)
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- гневно поведение, мисли за самоубийство, странни мисли, параноя, невъзможност за ясно мислене, влияние върху настроението, виждане или чуване на неща, които не съществуват (халюцинации), опити за самоубийство, промяна на личността (психоза), кататония (състояние, при което за определен период тялото на пациента е застинало в една поза и липсва словесен контакт)
- болки в корема (стомаха), причинени от възпаление на панкреаса
- забравяне, объркване, припадъци (гърчове), несвързан говор, тремор (треперене)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- увреждане на бъбречните тубули

Психични нежелани реакции, в допълнение на описаните горе, включват налудности (грешни убеждения), невроза. Някои пациенти са извършили самоубийство. Тези проблеми обикновено се проявяват по-често при лица с предшестващо психическо заболяване. Винаги уведомявайте незабавно Вашия лекар, ако имате тези симптоми.

Нежеланите реакции от страна на черния дроб: Ако Вие сте инфектирани и с вируса на хепатит В, може да получите обостряне на хепатита след прекратяване на терапията (вижте точка 3).

Следните нежелани реакции са **редки** (те може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко съобщени случая при пациенти без съществуващо чернодробно заболяване;
- възпаление на бъбреците, отделяне на голямо количество урина и чувство на жажда
- болки в гърба, причинени от проблеми с бъбреците, включително бъбречна недостатъчност. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви функционират нормално
- омекване на костите (с костна болка и понякога водещо до фрактури), което може да се появи поради увреждане бъбречните тубулни клетки
- затлъстяване на черния дроб.

Ако мислите, че може да имате някои от тези сериозни нежелани реакции, информирайте Вашия лекар.

Най-често срещани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (те може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти)

- замаяност, главоболие, диария, чувство на повдигане (гадене), повръщане
- обриви (включително червени точки или петна, понякога с мехури и подуване на кожата), които може да се дължат на алергични реакции
- чувство на слабост

Изследванията може да покажат също:

- понижени нива на фосфати в кръвта
- повишени нива на креатинкиназа в кръвта, което може да доведе до мускулни болки и слабост

Други нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (те може да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- алергични реакции
- нарушения в координацията и равновесието
- чувство за тревожност и депресия
- безсъние, патологични сънища, затруднена концентрация, сънливост
- болка, коремна болка
- проблеми с храносмилането, водещи до дискомфорт след хранене, чувство за подуване, газове
- загуба на апетит
- умора
- сърбеж
- промени в цвета на кожата, включително потъмняване на кожата на петна, често започващо от дланите и долната страна на ходилата

Изследванията може да покажат също:

- нисък брой бели кръвни клетки (намаленият брой бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекция)
- проблеми с черния дроб и панкреаса
- увеличени нива на мастни киселини (триглицериди), билирубин или захар в кръвта

Следните нежелани реакции са **нечести** (те може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулната тъкан, мускулна болка или мускулна слабост
- анемия (нисък брой на червени кръвни клетки)
- чувство на виене на свят (вертиго), свирене, звън или друг постоянен шум в ушите
- замъглено зрение
- студени тръпки
- уголемяване на гърдите при мъжете
- намаляване на сексуалното влечение
- зачервяване
- сухота в устата
- повишен апетит

Изследванията може да покажат също:

- понижен калий в кръвта
- повишен креатинин в кръвта
- белтък в урината
- повишен холестерол в кръвта

Разрушаването на мускулната тъкан, размекването на костите (с костна болка и понякога водещо до фрактури), мускулната болка, мускулната слабост и понижаването на калия или фосфата в кръвта може да се проявят като резултат на увреждане на бъбречните тубулни клетки.

Следните нежелани реакции са **редки** (те може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- сърбящ обрив по кожата, причинен от реакция към слънчевата светлина

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилки по 30 таблетки: Напишете датата, на която бутилката е била отворена на етикета и/или кутията в предвиденото място. След първото отваряне да се използват в рамките на 60 дни.

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

- Активните вещества са ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Всяка филмирана таблетка Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).
- Другите съставки във филмираната таблетка са кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилцелулоза частично заместена, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев метабисулфит (E223), лактоза монохидрат, червен железен оксид (E172).
- Това лекарство съдържа натриев метабисулфит (E223) и лактоза. Вижте точка 2.
- Другите съставки във филмовото покритие на таблетката са жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), макрогол, поли(винил алкохол), талк, титанов диоксид (E171).

Как изглежда Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и какво съдържа опаковката

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan филмирани таблетки са розови, с форма на капсула таблетки, с вдлъбнато релефно означение “М” от едната страна и “ТМЕ от другата страна.

Това лекарство се предлага в пластмасови бутилки, съдържащи сушител с надпис “ДА НЕ СЕ ПОГЛЪЩА“, и 30 или 90 филмирани таблетки и в групова опаковка от 90 филмирани таблетки, съставена от 3 бутилки, всяка съдържаща 30 филмирани таблетки.

Това лекарство се предлага в блистерни опаковки, съдържащи 30 и 90 таблетки, и в опаковки с перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 30 × 1 и 90 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

Производители:

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viатris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viатris CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viатris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viатris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viатris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viатris Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viатris Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viатris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viатris 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 33 00

Norge

Viатris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan 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

Viатris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viатris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viатris OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viатris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.