PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili maleas).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg disiřičitanu sodného a 105,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová, bikonvexní, potahovaná tableta ve tvaru tobolky, se zkoseným okrajem velikosti přibližně 21 mm × 11 mm, na jedné straně tablety je vyraženo „M“ a na druhé straně straně „TME“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan je přípravek s fixní kombinací dávek efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxil. Je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficience 1 (HIV-1) u dospělých ve věku od 18 let s virovou supresí do stupně RNA HIV-1 < 50 kopií/ml trvající při současné kombinované antiretrovirové terapii více než tři měsíce. Pacienti nesmí mít v anamnéze virologické selhání předchozí antiretrovirové terapie a musí být o nich známo, že se u nich nevyskytly kmeny viru s mutací prokazující významnou rezistenci na kteroukoli ze tří složek obsažených v přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan před zahájením jejich prvního antiretrovirového režimu léčby (viz body 4.4 a 5.1).

Důkaz přínosu fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil je založen zejména na údajích z 48týdenní klinické studie, ve které pacienti se stabilizovanou virovou supresí přešli z kombinované antiretrovirové terapie na fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (viz bod 5.1). V současnosti nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií s fixní kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil u dosud neléčených pacientů ani u pacientů intenzivně předléčených.

Nejsou dostupné žádné údaje podporující fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a jiných antiretrovirových látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Dospělí
Doporučená dávka přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně.

Pokud pacient zmešká dávku přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan do 12 hodin od doby, kdy je obvykle užita, má užít přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan co nejdříve a pokračovat v normálním dávkovacím režimu. Pokud pacient zmešká dávku přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan o více než 12 hodin a je téměř čas na další dávku, nemá užít zmeškanou dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Pokud pacient zvrací během jedné hodiny po užití přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, má být užita další tableta. Pokud pacient zvrací více než jednu hodinu po užití přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, nemusí užívat další dávku.

Doporučuje se, aby se přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan užíval nalačno, protože jídlo může zvýšit expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8). Ke zlepšení snášenlivosti efavirenzu s ohledem na nežádoucí účinky na nervový systém se doporučuje podávání před spaním (viz bod 4.8).

Předpokládá se, že expozice tenofoviru (AUC) bude přibližně o 30 % nižší po podání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nalačno ve srovnání s užitím jednotlivé složky tenofovir disoproxilu s jídlem (viz bod 5.2). Údaje o klinickém významu snížení farmakokinetické expozice nejsou dostupné. U virologicky suprimovaných pacientů se předpokládá omezený klinický význam tohoto snížení (viz bod 5.1).

Tam, kde je indikováno přerušení léčby jednou ze složek přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nebo kde je nezbytná úprava dávky, jsou k dispozici samostatné přípravky obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil. Podívejte prosím se do souhrnu údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Jestliže se léčba přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vysadí, musí se vzít v úvahu dlouhý poločas efavirenzu (viz bod 5.2) a dlouhé intracelulární poločasy emtricitabinu a tenofoviru. Kvůli variabilitě těchto parametrů mezi pacienty a obavám z rozvoje rezistence se má postupovat podle pravidel léčby HIV a je třeba také vzít v úvahu důvod přerušení léčby.

Úprava dávky
Jestliže je pacientům s tělesnou hmotností 50 kg nebo více podáván přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan současně s rifampicinem, je možné zvážit přidání efavirenzu v dávce 200 mg/den (800 mg celkem) (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti
Při podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan starším pacientům je zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
Přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min). Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu intervalu dávkování emtricitabinu a tenofovir-disoproxil, kterého nelze dosáhnout kombinovanou tabletou (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
Farmakokinetika fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh-Turcotte (CPT), třída A) mohou být léčeni běžně doporučenou dávkou přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů se mají pozorně sledovat nežádoucí účinky, zejména neurologické symptomy související s efavirenzem (viz body 4.3 a 4.4).

Jestliže se přeruší léčba přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u pacientů infikovaných současně HIV a HBV, mají se u těchto pacientů pozorně sledovat příznaky exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil u dětí do 18 let věku nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2).

Způsob podání
Tablety přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se mají spolknout celé jednou denně a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Těžká porucha funkce jater (CPT, třída C) (viz bod 5.2).

Současné podávání s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (například ergotaminem, dihydroergotaminem, ergometrinem a methylergometrinem). Kompetice o cytochrom P450 (CYP) 3A4 s efavirenzem by mohla vést k inhibici metabolismu a případným závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům (například srdeční arytmie, prodloužená sedace nebo respirační deprese) (viz bod 4.5).

Současné podávání s elbasvirem/grazoprevirem vzhledem k předpokládanému významnému poklesu plazmatických koncentrací elbasviru a grazopreviru. Tento účinek je způsoben indukcí CYP3A4 nebo P-gp působením efavirenzu a může mít za důsledek snížení terapeutického účinku elbasviru/grazopreviru (viz bod 4.5).

Současné podávání s vorikonazolem. Efavirenz významně snižuje plazmatickou koncentraci vorikonazolu, zatímco vorikonazol významně zvyšuje plazmatickou koncentraci efavirenzu. Protože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je přípravek s fixní kombinací dávek, dávka efavirenzu nemůže být změněna (viz bod 4.5).

Současné podávání s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) kvůli riziku snížených plazmatických koncentrací a snížení klinických účinků efavirenzu (viz bod 4.5).

Podávání pacientům, kteří mají:
- v rodinné anamnéze náhlé úmrtí nebo vrozené prodloužení intervalu QTc na elektrokardiogramu nebo jinou klinickou poruchu, o níž je známo, že prodlužuje interval QTc,
- v anamnéze symptomatické srdeční arytmie nebo mají klinicky relevantní bradykardii nebo městnavé srdeční selhání doprovázené sníženou ejekční frakcí levé komory,
- závažné poruchy rovnováhy elektrolytů, např. hypokalemii nebo hypomagnesemii.

Současné podávání s léčivými přípravky, u nichž je známo, že prodlužují interval QTc (proarytmika). Mezi tyto léčivé přípravky patří:
- antiarytmika třídy IA a III,
- neuroleptika, antidepresiva,
- některá antibiotika včetně některých látek z následujících skupin: makrolidy, fluorochinolony, imidazolová a triazolová antimykotika,
- některá nesedativní antihistaminika (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- některá antimalarika,
- methadon (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podání s jinými léčivými přípravky

Jako fixní kombinace se efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími stejné účinné složky, emtricitabin nebo tenofovir-disoproxil. Kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nemá podávat současně s přípravky obsahujícími efavirenz, pokud to není zapotřebí pro úpravu nastavení dávky, např. s rifampicinem (viz bod 4.2). Vzhledem k podobnosti s emtricitabinem se kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nemá podávat současně s jinými cytidinovými analogy, jako je lamivudin (viz bod 4.5). Kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem nebo s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-alafenamid.

Současné podávání fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru se nedoporučuje, protože se očekává, že plazmatická koncentrace velpatasviru a voxilapreviru po současném podávání s efanvirenzem klesne, což povede ke snížení terapeutického účinku sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru (viz bod 4.5).

Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky.

Současné užívání extraktů z jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba)* se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Převedení z antiretrovirového režimu založeném na inhibitorech proteázy (PI)

Nyní dostupné údaje naznačují trend, že u pacientů léčených inhibitory proteázmůže vést převedení na fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil ke snížení odpovědi na léčbu (viz bod 5.1). Tito pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli vzestupu virové nálože, a také kvůli nežádoucím účinkům, jelikož bezpečnostní profil efavirenzu se liší od bezpečnostního profilu inhibitorů proteázy.

Oportunní infekce

U pacientů užívajících fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebo kteroukoli jinou antiretrovirovou léčbu se mohou dále rozvíjet oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV, a proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s onemocněními spojenými s HIV.

Vliv jídla

Podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu (viz bod 5.2) a může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Doporučuje se užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nalačno, nejlépe před spaním.

Onemocnění jater

Farmakokinetika, bezpečnost a účinnost fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyly stanoveny u pacientů s významnými doprovodnými poruchami jater (viz bod 5.2). Fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3) a nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Protože efavirenz je metabolizován hlavně systémem CYP, je třeba dbát opatrnosti při podávání fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil pacientům s lehkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů musí být pozorně sledován výskyt nežádoucích účinků efavirenzu, zejména

neurologických příznaků. Pravidelně se mají provádět laboratorní testy k vyhodnocení onemocnění jater (viz bod 4.2).

U pacientů s předchozí dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy se objevuje během kombinované antiretrovirové léčby (CART) zvýšená frekvence abnormalit jaterních funkcí a mají být monitorováni podle standardní praxe. Jestliže se objeví zhoršení jaterního onemocnění nebo trvalé zvýšení sérových aminotransferáz na více než pětinásobek horní hranice normálního rozsahu, je třeba zvážit přínos pokračující léčby přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan proti možným rizikům významné jaterní toxicity. U takových pacientů se musí zvážit přerušení nebo vysazení léčby (viz bod 4.8).

U pacientů léčených jinými léčivými přípravky spojovanými s jaterní toxicitou se také doporučuje monitorování jaterních enzymů.

Hepatální příhody
Selhání funkce jater bylo po uvedení přípravku na trh hlášeno u pacientů bez předchozího jaterního onemocnění či jiných známých rizikových faktorů (viz bod 4.8). Monitorování jaterních enzymů nutno zvážit u všech pacientů, a to nezávisle na předchozí jaterní dysfunkci nebo jiných rizikových faktorech.

Pacienti se souběžnou infekcí HIV a hepatitidou B (HBV) nebo C (HCV)
Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení CART jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných a potencionálně fatálních hepatických nežádoucích účinků.

Pro optimální léčbu infekce HIV u pacientů souběžně infikovaných HBV se mají lékaři řídit současnými pokyny pro léčbu HIV.

V případě souběžné antivirové terapie pro hepatitidu B nebo C věnujte prosím také pozornost příslušným souhrnům údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky.

Bezpečnost a účinnost fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyla stanovena pro léčbu chronické infekce HBV. Emtricitabin a tenofovir samostatně i v kombinaci prokázaly ve farmakodynamických studiích účinnost proti HBV (viz bod 5.1). Omezené klinické zkušenosti naznačují, že emtricitabin a tenofovir-disoproxil působí proti HBV, když jsou používány v kombinované antiretrovirové léčbě infekce HIV. Po přerušení léčby fixní kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil může u pacientů infikovaných HIV a současně HBV dojít k závažné akutní exacerbaci hepatitidy. Pacienti s infekcí HIV a souběžně infikovaní HBV, kteří přestanou užívat fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil, mají být pečlivě sledováni klinickými i laboratorními kontrolami nejméně po dobu čtyř měsíců po přerušení léčby fixní kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil. Je-li to vhodné, může být indikováno obnovení terapie hepatitidy B. U pacientů se závažnějším onemocněním jater nebo cirhózou není přerušení léčby doporučeno, protože by následná exacerbace hepatitidy mohla vést k jaterní dekompenzaci.

Prodloužení intervalu QTc

Při použití s efavirenzem bylo pozorováno prodloužení intervalu QTc (viz body 4.5 a 5.1). U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku torsade de pointes nebo užívajících léčivé přípravky se známým rizikem vzniku torsade de pointes je třeba zvážit alternativní léčiva místo fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil.

Psychiatrické symptomy

U pacientů léčených efavirenzem byly popsány nežádoucí psychiatrické účinky. Pacienti s psychiatrickými poruchami v předchozí anamnéze jsou zřejmě vystaveni většímu riziku závažných nežádoucích psychiatrických účinků. Zejména těžká deprese byla častější u pacientů s depresí v anamnéze. Po uvedení fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil na trh se objevila i hlášení závažné deprese, úmrtí sebevraždou, bludů, chování podobného psychóze a katatonie. Pacienti

mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy jako těžká deprese, psychóza nebo sebevražedné sklony, okamžitě vyhledali svého lékaře, který posoudí možnost, zda mohou tyto symptomy souviset s užíváním efavirenzu, a v kladném případě rozhodne, zda rizika pokračující terapie převáží nad přínosy (viz bod 4.8).

Neurologické symptomy

U pacientů v klinických studiích, užívajících efavirenz 600 mg denně, jsou často hlášenými nežádoucími účinky kromě jiných neurologické symptomy včetně závrati, insomnie, somnolence, poruch koncentrace a abnormálního snění. Závrať byla také pozorována v klinických studiích s emtricitabinem a tenofovir disoproxilem. V klinických studiích s emtricitabinem byla hlášena bolest hlavy (viz bod 4.8). Neurologické symptomy spojované s efavirenzem obvykle začínají během prvního nebo druhého dne léčby a obvykle ustupují po prvních dvou až čtyřech týdnech. Pacienty je nutno informovat o tom, že pokud se tyto časté symptomy vyskytnou, nejspíše se v dalším průběhu terapie zmírní, a neznamená to, že následně dojde k rozvoji některého z méně častých psychiatrických symptomů.

Záchvaty

U pacientů užívajících efavirenz byly pozorovány křeče, obvykle v případě známé anamnézy záchvatů. Pacienti, kteří užívají souběžně antikonvulzivní léčivé přípravky primárně metabolizované játry, jako jsou fenytoin, karbamazepin a fenobarbital, mohou vyžadovat periodické monitorování jejich plazmatické hladiny. Ve studii interakcí léčivých přípravků se koncentrace karbamazepinu v plazmě snížily, když byl karbamazepin podáván společně s efavirenzem (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u pacientů se záchvaty v anamnéze.

Poruchy funkce ledvin

Kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nedoporučuje pro pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min). Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu dávky emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu, které nelze dosáhnout kombinovanou tabletou (viz body 4.2 a 5.2). Je třeba se vyvarovat užívání přípravku obsahujícího fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil s užíváním nefrotoxického léčivého přípravku současně nebo v nedávné době. Pokud je současné užívání přípravku obsahujícího kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a nefrotoxických látek (např. aminoglykosidů, amfotericinu B, foskarnetu, gancikloviru, pentamidinu, vankomycinu, cidofoviru, interleukinu 2) nevyhnutelné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden (viz bod 4.5).

U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci užívajících tenofovir-disoproxil byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) nebo kombinací více NSAID pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat funkci ledvin.

V klinické praxi byly při užívání tenofovir-disoproxilu hlášeny renální selhání, renální insuficience, zvýšená hladina kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Před začátkem léčby přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu u všech pacientů a rovněž sledovat funkci ledvin (clearance kreatininu a sérových fosfátů) po dvou až čtyřech týdnech léčby, po třech měsících léčby a každé tři až šest měsíců poté u pacientů bez renálních rizikových faktorů. U pacientů s renální dysfunkcí v anamnéze nebo u pacientů s rizikem renální dysfunkce je nutné častější sledování funkce ledvin.

Jsou-li u pacientů užívajících přípravek obsahující kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil hladiny sérových fosfátů < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 50 ml/min, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení

koncentrace glukózy a draslíku v krvi a koncentrace glukózy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). Protože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je kombinovaný přípravek a interval dávkování jednotlivých složek nelze změnit, léčba přípravkem obsahujícím kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se musí přerušit u pacientů s potvrzenou clearance kreatininu < 50 ml/min nebo snížením hladiny sérového fosfátu na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Přerušení léčby fixní kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina. Tam, kde je indikováno přerušení léčby jednou ze složek přípravku obsahujícího fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebo kde je nezbytná úprava dávky, jsou k dispozici samostatné přípravky obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil.

Působení na kosti

Kostní abnormality, jako je osteomalacie, které se mohou projevit jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a které mohou občas přispívat ke vzniku zlomenin mohou souviset s proximální renální tubulopatií vyvolanou tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.8).

Tenofovir-disoproxil může také způsobit snížení kostní hustoty (*bone mineral density*, BMD).

U pacientů infikovaných HIV v kontrolované klinické studii trvající 144 týdnů (GS-99-903), která srovnávala tenofovir-disoproxil se stavudinem v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky, byl pozorován malý pokles BMD v proximálním femuru a v páteři u obou léčených skupin. Pokles BMD v páteři a změny kostních biomarkerů ve srovnání s výchozími hodnotami významně byly významně vyšší ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem ve 144. týdnu. Pokles BMD v proximálním femuru byl významně vyšší v této skupině do 96. týdne. Nicméně zvýšené riziko vzniku zlomenin nebo příznaky vzniku klinicky významných kostních abnormalit se v průběhu 144 týdnů v této studii neprojevily.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxilem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxilu na zdraví kostí a riziko zlomenin mají být u pacientů s osteoporózou, kteří mají vyšší riziko zlomenin, zváženy alternativní terapeutické režimy.

Pokud je podezření na abnormality kostí nebo byly-li zjištěny kostní abnormality, má být provedena příslušná konzultace.

Kožní reakce

U jednotlivých složek fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil byly hlášeny lehké až středně těžké vyrážky. Vyrážka spojená se složkou efavirenz obvykle ustoupí s pokračující léčbou. Snášenlivost mohou zlepšit a zhojení vyrážky urychlit vhodná antihistaminika a/nebo kortikosteroidy. Závažná vyrážka s tvorbou puchýřů, s vlhkou deskvamací nebo ulcerací byla hlášena u méně než 1 % pacientů léčených efavirenzem (viz bod 4.8). Incidence erythema multiforme nebo Stevens-Johnsonova syndromu byla přibližně 0,1 %. Léčba přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan musí být přerušena u pacientů s rozvojem závažné vyrážky spojené s tvorbou puchýřů, deskvamací, postižením sliznice nebo horečkou. Zkušenosti s efavirenzem u pacientů, kteří přerušili léčbu jinými antiretrovirovými přípravky skupiny nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI), jsou omezené. Přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje u pacientů, kteří měli během léčby NNRTI život ohrožující kožní reakci (např. Stevens-Johnsonův syndrom).

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti

není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Pacienti s mutacemi HIV-1

Podávání fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil je třeba se vyhnout u pacientů s HIV-1 mutacemi K65R, M184V/I nebo K103N (viz body 4.1 a 5.1).

Starší pacienti

Fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyla hodnocena u pacientů starších 65 let. U starších pacientů je větší pravděpodobnost, že u nich dojde ke snížení funkce jater nebo ledvin, proto je třeba dbát opatrnosti při léčbě starších pacientů přípravkem obsahujícím fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,5 mg disiřičitanu sodného v jedné dávce, který může vzácně způsobit vážné hypersenzitivní reakce a bronchospazmus.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravekobsahuje 105,5 mg laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože tento přípravek obsahuje efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil, mohou se při jeho užívání objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny u jednotlivých látek jednotlivě. Studie interakcí s těmito látkami byly provedeny pouze u dospělých.

Jako fixní kombinace se přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími složky – emtricitabin nebo tenofovir disoproxil. Přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nemá podávat současně s přípravky obsahujícími efavirenz, pokud to není zapotřebí pro úpravu nastavení dávky, např. s rifampicinem (viz bod 4.2). Kvůli podobnosti s emtricitabinem se přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako je lamivudin. Přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nemá podávat současně s adefovir-dipivoxilem nebo s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir alafenamid.

Efavirenz je *in vivo* induktorem CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Sloučeniny, jež jsou substráty těchto enzymů, mohou mít snížené plazmatické koncentrace při podání spolu s efavirenzem. Efavirenz může být induktorem CYP2C19 a CYP2C9, přesto lze inhibici také sledovat *in vitro* a výsledný účinek společného podávání se substráty těchto enzymů není jasný (viz bod 5.2).

Současné podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan s metamizolem, který je induktorem metabolizujících enzymů včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu s možným snížením klinické účinnosti. Proto se doporučuje při současném podávání metamizolu a přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan opatrnost. Klinickou odpověď a/nebo hladiny léčivých přípravků je třeba náležitě sledovat.

Expozici efavirenzu lze zvýšit, pokud se podá spolu s léčivými přípravky (např. ritonavir) nebo potravinami (například grapefruitový džus), které inhibují aktivitu CYP3A4 nebo CYP2B6. Sloučeniny nebo rostlinné přípravky (například výtažky z jinanu dvoulaločného a třezalky tečkované), které indukují tyto enzymy, mohou vést ke snížení plazmatické koncentrace efavirenzu. Současné užívání třezalky tečkované je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání výtažků z jinanu dvoulaločného se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* a klinické farmakokinetické studie ukázaly, že interakce emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP jsou málo pravděpodobné.

Interakce s testem na kanabinoidy

Efavirenz se neváže na receptory pro kanabinoidy. U subjektů neinfikovaných i infikovaných HIV, kteří dostali efavirenz, byly u některých testů hlášeny falešně pozitivní výsledky testů na kanabinoidní látky v moči. V takových případech se doporučuje provést potvrzující vyšetření pomocí přesnější metody, jako je např. chromatografie/hmotnostní spektrometrie.

Kontraindikace při souběžném užívání

Přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nesmí podávat současně s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotaminem, dihydroergotaminem, ergometrinem a

methylergometrinem), protože inhibice jejich metabolizmu může vést k závažným, život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Souběžné podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno, protože může způsobit oslabení virologické odpovědi na elbasvir/grazoprevir (viz bod 4.3 a tabulka 1).

Vorikonazol: Současné podávání standardních dávek efavirenzu a vorikonazolu je kontraindikováno. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je přípravek s fixní kombinací dávek, dávku efavirenzu nelze změnit; proto se vorikonazol a kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nesmí podávat současně (viz bod 4.3 a tabulka 1).

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum): Společné podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a třezalky nebo rostlinných přípravků obsahujících třezalku je kontraindikováno. Plazmatické hladiny přípravku efavirenz mohou být sníženy při současném použití třezalky v důsledku indukce metabolizujících enzymů léčivým přípravkem a/nebo transportních proteinů působením třezalky. Pokud již pacient užívá třezalku, ukončete toto podávání, zkontrolujte virové hladiny a pokud možno hladiny efavirenzu. Hladiny efavirenzu se mohou zvyšovat při zastavení podávání třezalky tečkované. Indukční vliv třezalky může přetrvávat minimálně 2 týdny po ukončení léčby (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky prodlužující interval QT: přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je kontraindikována při souběžném podávání léčivých přípravků, u nichž je známo, že prodlužují interval QTc a mohly by vyvolat vznik torsade de pointes, například antiarytmika tříd IA a III, neuroleptika a antidepresiva, některá antibiotika včetně některých látek z následujících skupin: makrolidy, fluorochinolony, imidazol a triazolová antimykotika, některá nesedativní antihistaminika (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, některá antimalarika a methadon (viz bod 4.3).

Nedoporučuje se souběžné užívání

Atazanavir/ritonavir: Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení dávkování atazanaviru/ritonaviru s fixní kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil. Proto se společné podávání atazanaviru/ritonaviru a kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nedoporučuje (viz tabulka 1).

Didanosin: Společné podávání efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje (viz tabulka 1).

Prazikvantel: Souběžné použití efavirenzu s prazikvantelem se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení plazmatické koncentrace prazikvantelu s rizikem selhání léčby v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu. Je-li souběžné podávání nezbytné, je možné zvážit zvýšení dávky prazikvantelu.

Sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Současné podávání efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxilu a sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 1).

Léčivé přípravky vylučované ledvinami: Protože emtricitabin a tenofovir jsou primárně vylučovány ledvinami, společné podávání fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxilu s léčivými přípravky, které snižují činnost ledvin nebo jsou kompetitory aktivní tubulární sekrece (např. cidofovir), může zvýšit sérové koncentrace emtricitabinu, tenofoviru a/nebo společně podávaných léčivých přípravků.

Je třeba se vyhnout užívání kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil s užíváním nefrotoxického léčivého přípravku současně nebo v nedávné době. Mezi ně kromě jiných patří aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin 2 (viz bod 4.4).

Další interakce

Interakce mezi fixní kombinací dávek efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu nebo jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 níže (zvýšení je označeno „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, dvakrát denně „b.i.d.“, jednou denně „q.d.“ a jednou každých 8 hodin „q8h“). Jsou-li k dispozici, jsou v závorkách uvedeny 90 % intervaly spolehlivosti.

Tabulka 1: Interakce mezi fixní kombinací dávek efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu nebo jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
ANTIINFEKTIVA		
Antivirotika HIV		
Inhibitory proteázy		
Atazanavir/ritonavir/tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 až ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 až ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 až ↑ 10) Společné podávání atazanaviru/ritonaviru s tenofovirem vedlo k zvýšené expozici tenofoviru. Vyšší koncentrace tenofoviru by mohly potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně renálních poruch.	Společné podávání atazanaviru/ritonaviru a přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., vše podávané s jídlem)	Atazanavir (večer): AUC: ↔* (↓ 9 % až ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., vše podávané s jídlem)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % až ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/ ** (↓ 5 % až ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 až ↑ 49) (Indukce CYP3A4). * Při porovnání s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg q.d. podaných večer bez efavirenzu. Tento pokles v C_{min} atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. ** založeno na historickém srovnání. Současné podávání efavirenzu s atazanavirem/ritonavirem se nedoporučuje.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ (600 mg q.d./ * nižší než doporučené dávky; podobné nálezy se očekávají u doporučených dávek.	Darunavir: AUC: 13 % C_{min}: 31 % C_{max}: 15 % (Indukce CYP3A4). Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (Inhibice CYP3A4)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan v dávce 800/100 mg jednou denně může vést k suboptimální koncentraci darunaviru C_{min}. Pokud se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan používá v kombinaci s darunavirem/ritonavirem, musí se darunavir/ritonavir užívat v režimu 600/100 mg dvakrát denně. Darunavir/ritonavir se má používat s opatrností v kombinaci s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Viz řádek ritonaviru níže. Monitorování renální funkce může být indikováno, zejména u pacientů s jiným základním systémovým onemocněním nebo onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické léky.
Darunavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) * nižší než doporučená dávka	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány. Na základě různých cest eliminace se neočekávají žádné interakce.	
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ (600 mg q.d./	Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a fosamprenavir/ritonavir mohou být podávány současně bez úpravy dávky. Viz řádek ritonaviru níže.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C_{min}: 40 % Podobné snížení expozic indinaviru bylo pozorováno v případě, kdy byl indinavir 1000 mg q8h podáván spolu s efavirenzem 600 mg q.d (indukce CYP3A4). Společné podávání efavirenzu s nízkými dávkami ritonaviru v kombinaci s inhibitorem proteázy, viz bod o ritonaviru níže.	Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení dávkování indinaviru, je-li podáván s kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil. I když klinická významnost snížených koncentrací indinaviru nebyla stanovena, je třeba vzít v úvahu velikost pozorované farmakokinetické interakce při volbě léčebného režimu obsahujícího jak efavirenz, tak indinavir.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Emtricitabin/tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 %* (↑ 25 až ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 %* (↑ 37 až ↑ 66) Vyšší koncentrace tenofoviru by mohly posílit nepříznivé účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch ledvin.	Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení dávkování lopinaviru/ritonaviru s kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil. Společné podávání lopinavir/ritonaviru a přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje.
Lopinavir/ritonavir měkké ve formě tobolek nebo perorálního roztoku/efavirenz	Podstatný pokles expozice lopinaviru, což si vynutilo úpravu dávky lopinaviru/ritonaviru. Při použití v kombinaci s efavirenzem a dvěma NRTI, 533/133 mg lopinaviru/ritonaviru (měkké tobolky) dvakrát denně přineslo podobné plazmatické koncentrace lopinaviru ve srovnání s lopinavirem/ritonavirem (měkké tobolky) 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu (historická data).	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Koncentrace lopinaviru: ↓ 30-40 % Koncentrace lopinaviru: podobné kombinaci lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu. Úprava dávky lopinaviru/ritonaviru je nezbytná při podávání s efavirenzem. Společné podávání efavirenzu s nízkými dávkami ritonaviru v kombinaci s inhibitorem proteázy, viz bod o ritonaviru níže.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ (600 mg q.d./	Ritonavir: Ranní AUC: ↑ 18 %* (↑ 6 až ↑ 33) Večerní AUC: ↔ Ranní C_{max}: ↑ 24 %* (↑ 12 až ↑ 38) Večerní C_{max}: ↔ Ranní C_{max}: ↑ 42 %* (↑ 9 až ↑ 86) Večerní C_{max}: ↑ 24 %* (↑ 3 až ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 %* (↑ 10 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 %* (↑ 4 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 %* (↑ 7 až ↑ 46) (inhibice oxidačního metabolismu zprostředkovaného CYP) Když byl efavirenz podáván s ritonavirem 500 mg nebo 600 mg dvakrát denně, nebyla tato kombinace dobře snášena (objevily se například závrať, nauzea, parestezie a zvýšené jaterní enzymy). Nejsou dostupné dostatečné údaje o snášenlivosti efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg, jednou nebo dvakrát denně).	Společné podávání ritonaviru v dávkách 600 mg a přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje. Pokud je přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan užíván s ritonavirem v nízkých dávkách, má se v důsledku farmakokinetických interakcí zvážit možnost zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s efavirenzem.
Ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Ritonavir/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Sachinavir/ritonavir/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Společné podávání efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s inhibitorem proteázy, viz bod o ritonaviru níže.	Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení dávkování sachinaviru/ritonaviru s kombinacíe favirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil. Společné podávání sachinaviru/ritonaviru a přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje. Použití přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan v kombinaci se sachinavirem jako jediného inhibitoru proteázy se nedoporučuje.
Sachinavir/ritonavir/tenofovir disoproxil	Nevyskytly se žádné klinicky významné farmakokinetické interakce, když byl tenofovir-disoproxil podáván společně se sachinavirem potencovaným ritonavirem. .	
Sachinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Antagonista CCR5		
Maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./ (600 mg q.d./	Maravirok: AUC_{12h}: ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrace efavirenzu nebyly měřeny, neočekává se žádný účinek.	Podívejte prosím se do souhrnu údajů o přípravku obsahujícím maravirok.
Maravirok/tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Koncentrace efavirenzu nebyly měřeny, neočekává se žádný účinek.	
Maravirok/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Inhibitor přenosu řetězce integrázou		
Raltegravir/efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/−)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C_{12h}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (Indukce UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a raltegravir mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Raltegravir/tenofovir-disoproxil (400 mg b.i.d./−)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C_{12h}: ↑ 3 % C_{max}: ↑ 64 % (mechanismus interakcí je neznámý) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C_{12h}: 13 % C_{max}: 23 %	
Raltegravir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
NRTI a NNRTI		
NRTIs/efavirenz	Nebyly provedeny specifické studie interakce s efavirenzem a NRTI jinými než lamivudin, zidovudin a tenofovir disoproxil. Klinicky významné interakce nebyly nalezeny a neočekávají se, protože NRTI jsou metabolizovány jinou cestou než efavirenz a je nepravděpodobné, že by soupeřily o stejné metabolické enzymy a cesty eliminace.	Vzhledem k podobnosti mezi lamivudinem a emtricitabinem,který je složkou přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, se přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nemá podávat současně s lamivudinem (viz bod 4.4).
NRTI/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Protože použití dvou NNRTI neprokázalo prospěch, pokud jde o účinnost a bezpečnost, současné podávání kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a jiných NNRTI se nedoporučuje.
Didanosin/tenofovir-disoproxil	Společné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu má za následek 40–60 % nárůst systémové expozice didanosinu.	Společné podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a didanosinu se nedoporučuje. Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1.
Didanosin/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	
Didanosin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Antivirotika proti hepatitidě C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % Cmax: ↓ 45 % (indukce CYP3A4 nebo P gp – účinek na elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % Cmax: ↓ 87 % **(**indukce CYP3A4 nebo P gp – účinek na grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔	Současné podávání efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno, protože může vést ke ztrátě virologické odpovědi na elbasvir/grazoprevir. Tato ztráta je důsledkem významného snížení plazmatických koncentrací elbasviru/grazopreviru způsobených indukcí CYP3A4 nebo P gp. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro elbasvir/grazoprevir.
Glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	*Předpokládáno:* Gleckaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem, obsaženém v přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan, může výrazně snížit plazmatické koncentrace glekapreviru a pibrentasviru, což může vést ke snížení terapeutického účinku. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s přípravkem Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje. Další podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro glekaprevir/pibrentasvir.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 až ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 až ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 až ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 %* (↑ 77 až ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 %* (↑ 56 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 %* (↑ 137 až ↑ 197)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxil-fumarátem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir - disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %* (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 %* (↑ 68 až ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 %* (↑ 53 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 %* (↑ 100 až ↑ 143)	Při současném podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru se očekává snížení plasmatické koncentrace velpatasviru a voxilapreviru. Společné podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interakce byla studována pouze u sofosbuviru/velpatasviru. Předpoklad: Voxilaprevir:↓	
Sofosbuvir: (400 mg q.d./ + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 až ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 %* (↑ 8 až ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a sofosbuvir mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Antibiotika		
Klarithromycin/efavirenz (500 mg b.i.d./ (400 mg q.d./	Klarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35) 14-hydroxymetabolit klarithromycinu: AUC: ↑ 34 %* (↑ 18 až ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 %* (↑ 32 až ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 %* (↑ 3 až ↑ 19) (Indukce CYP3A4). Vyrážka se rozvinula u 46 % neinfikovaných dobrovolníků užívajících efavirenz a klarithomycin.	Klinická významnost těchto změn plazmatické hladiny klarithromycinu není známa. Mohou se zvážit alternativy ke klarithromycinu (např. azithromycin). Jiná makrolidová antibiotika, jako je erythromycin, nebyla studována v kombinaci sefavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil.
Klarithromycin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Klarithromycin/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Antimykobakteriální léčiva		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ (600 mg q.d./	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (Indukce CYP3A4).	Denní dávka rifabutinu by se měla zvýšit o 50 %, jestliže se podává s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Zvažte zdvojení dávky rifabutinu v léčebných režimech, kdy se rifabutin podává dvakrát nebo třikrát týdně v kombinaci s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Klinický účinek této úpravy dávky nebyl adekvátně hodnocen. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální toleranci a virologickou odpověď (viz bod 5.2).
Rifabutin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Rifabutin/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d. (600 mg q.d./	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (indukce CYP3A4 a CYP2B6)	Pokud je přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan užíván pacienty vážícími 50 kg nebo více s rifampicinem, může dalších 200 mg/den (800 mg celkem) efavirenzu poskytnout podobnou expozici efavirenzu, jaká je po denní dávce 600 mg při užívání bez rifampicinu. Klinický účinek této úpravy dávky nebyl adekvátně hodnocen. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální toleranci a virologickou odpověď (viz bod 5.2). Při společném podávání s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje úprava dávky rifampicinu.
Rifampicin/tenofovir-disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Antimykotika		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ (600 mg q.d./	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (snížená koncentrace itrakonazolu: (indukce CYP3A4). Hydroxyitrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Vzhledem k tomu, že nelze doporučit dávkování pro itrakonazol podávaný spolu s kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil, je třeba zvážit alternativní antimykotickou léčbu.
Itrakonazol/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Itrakonazol/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Posakonazol/efavirenz (−/400 mg q.d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C_{max}: 45 % (indukce UDP-G)	Je třeba se vyhýbat současnému podávání posakonazolu a přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, pokud přínos nepřevyšuje potenciální riziko.
Posakonazol/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Posakonazol/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ (400 mg q.d./	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (kompetitivní (inhibice oxidačního metabolismu) Současné podávání standardních dávek efavirenzu a vorikonazolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).	Protože Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je přípravek s kombinací fixních dávek, dávku efavirenzu nelze změnit; proto se vorikonazol a přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nesmí podávat současně.
Vorikonazol/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Vorikonazol/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Antimalarika		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávek po 4 tabletách, každá po dobu 3 dnů/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51 % C_{max}: 21 % Dihydroartemisinin (aktivní metabolit): AUC: ↓ 46 % C_{max}: 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (indukce CYP3A4).	Protože snížené koncentrace artemetheru, dihydroartemisininu či lumefantrinu mohou vést ke snížení antimalarického účinku, doporučuje se při souběžném podávání tablet přípravku Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil Mylan a artemetheru/lumefantrinu obezřetnost.
Artemether/lumefantrin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Artemether/lumefantrin/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Atovachon a proguanil-hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg, jednotlivá dávka/600 mg q.d.)	Atovachon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C_{max}: ↔	Má se zabránit souběžnému podávání atovachonu/proguanilu s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
Atovachon a proguanil-hydrochlorid/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Atovachon a proguanil-hydrochlorid/tenofovir disoproxyl	Interakce nebyly studovány.	
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./ (600 mg q.d./	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (snížení koncentrací karbamazepinu: indukce CYP3A4; snížení koncentrací efavirenzu: indukce CYP3A4 a CYP2B6) Společné podávání vyšších dávek efavirenzu ani karbamazepinu nebylo studováno.	Nejsou dostupné dostatečné údaje k doporučení dávkování kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil s karbamazepinem. Je třeba zvážit alternativní antikonvulzivum. Plazmatické hodnoty karbamazepinu se mají periodicky sledovat.
Karbamazepin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Karbamazepin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Fenytoin, fenobarbital a jiná antikonvulziva než substráty izozymů CYP	Nebyly studovány interakce s efavirenzem, emtricitabinem nebo tenofovir disoproxilem. Existuje možnost pro snížení nebo zvýšení plazmatické koncentrace fenytoinu, fenobarbitálu nebo jiných antikonvulziv, které jsou substráty izozymů CYP s efavirenzem.	Pokud se přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan podává současně s antikonvulzivem, které je substrátem izozymů CYP, má se provádět pravidelné sledování.
Kyselina valproová/rfavirenz (250 mg b.i.d./ (600 mg q.d./	Žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku efavirenzu. Omezené údaje naznačují, že neexistuje žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku kyseliny valproové.	Efavirenz/emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a kyselina valproová se mohou podávat současně bez úpravy dávky. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na kontrolu vzniku záchvatů.
Kyselina valproová/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Kyselina valproová/enofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce se neočekávají, protože vigabatrin a gabapentin jsou vylučovány výlučně nezměněny močí a je nepravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a cesty eliminace jako efavirenz.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a vigabatrin nebo gabapentin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Vigabatrin/tenofovir disoproxil Gabapentin/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace a účinky warfarinu nebo acenokumarolu se efavirenzem potenciálně zvyšují nebo snižují.	V případě současného podávání s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může být úprava dávky warfarinu nebo acenokumarolu nutná.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
ANTIDEPRESIVA		
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./ (600 mg q.d./	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C_{max}: ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C_{min}: ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 %* (↑ 6 až ↑ 16) C_{min}: ↔ (indukce CYP3A4).	Pokud se podává společně s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, má se dávka sertralinu zvýšit podle klinické odpovědi.
Sertralin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Sertralin/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./ (600 mg q.d./	Paroxetin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a paroxetin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Paroxetin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Paroxetin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Fluoxetin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Protože fluoxetin má podobný metabolický profil jako paroxetin, tj. silný inhibiční účinek na CYP2D6, očekává se podobná nepřítomnost interakce i u fluoxetinu.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a fluoxetin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Fluoxetin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Fluoxetine/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Norepinefrin a inhibitor zpětného vychytávání dopaminu		
Bupropion/efavirenz [150 mg jedna dávka (postupně uvolňovaná)/600 mg každý den]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50 %* (↑ 20 až ↑ 80) (Indukce CYP2B6)	Zvýšení dávky bupropionu by mělo být prováděno v závislosti na klinické odpovědi, ale maximální doporučená dávka bupropionu by neměla být překročena. Pro efavirenz není nezbytná žádná úprava dávek.
Bupropion/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Bupropion/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
KARDIOVASKULÁRNÍ LÉKY		
Blokátory kalciových kanálů		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ (600 mg q.d./	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 až ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 až ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 %* (↑ 5 až ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 %* (↑ 6 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 %* (↑ 1 až ↑ 26) (Indukce CYP3A4). Nárůst farmakokinetických parametrů efavirenzu není považován za klinicky významný.	Úpravy dávky diltiazemu, pokud se podává společně s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, by se měly řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro diltiazem).
Diltiazem/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Diltiazem/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Verapamil, felodipin, nifedipin a nikardipin	Interakce s efavirenzem, emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxilem nebyly studovány. Pokud se efavirenz podává společně s blokátorem kalciových kanálů, který je substrátem enzymu CYP3A4, existuje potenciál pro redukci plazmatických koncentrací blokátoru kalciových kanálů.	Úpravy dávky blokátorů kalciových kanálů, pokud se podává společně s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, se mají řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro blokátory kalciových kanálů).

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
HYPOLIPIDEMIKA		
Inhibitory HMG Co-A reduktázy		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./ (600 mg q.d./	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51) Celkové aktivní inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)	Hladiny cholesterolu se mají pravidelně monitorovat. Při současném podávání s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může být nutná úprava dávky atorvastatinu (viz souhrn údajů o přípravku pro atorvastatin).
Atorvastatin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Atorvastatin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./ (600 mg q.d./	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu se mají pravidelně monitorovat. Při současném podávání s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může být nutná úprava dávky pravastatinu (viz souhrn údajů o přípravku pro pravastatin).
Pravastatin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Pravastatin/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./ (600 mg q.d./	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79) Kyselina simvastatinová: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58) Celkové aktivní inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (Indukce CYP3A4). Společné podávání efavirenzu s atorvastatinem, pravastatinem nebo simvastatinem neovlivnilo hodnoty AUC nebo C_{max}.	Hladiny cholesterolu by se měly pravidelně monitorovat. Při současném podávání s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může být nutná úprava dávky simvastatinu (viz souhrn údajů o přípravku pro simvastatin).
Simvastatin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Simvastatin/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Rosuvastatin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Rosuvastatin je převážně vylučován nezměněn stolicí, a proto se interakce s přípravkem efavirenz neočekává. Interakce nebyly studovány.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a rosuvastatin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Rosuvastatin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Rosuvastatin/tenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Perorální: Ethinylestradiol+norgestimát/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↓ 14 až ↓ 25) Norelgestromin (aktivní metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85) Levonorgestrel (aktivní metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukce metabolismu) Efavirenz: žádná klinicky významná interakce. Klinická významnost těchto účinků není známa.	Kromě hormonální antikoncepce musí být použita spolehlivá metoda bariérové antikoncepce (viz bod 4.6).
Ethinylestradiol/tenofovir-disoproxil (−/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimát/ethinylestradiol/ emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Injekční: Depotní medroxyprogesteron-acetát (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m jednorázová dávka DMPA)	V 3měsíční studii hodnotící interakce léčivých přípravků nebyly nalezeny žádné významné rozdíly ve farmakokinetice MPA mezi subjekty, které dostávaly antiretrovirovou léčbu obsahující efavirenz, a subjekty bez antiretrovirové léčby. Podobné výsledky byly nalezeny jinými zkoušejícími, i když byly plazmatické hladiny MPA ve druhé studii proměnlivější. V obou studiích zůstaly plazmatické hladiny progesteronu u subjektů, které dostávaly efavirenz a DMPA, na nízké úrovni, což je v souladu se supresí ovulace.	Vzhledem k omezeným informacím je nutné vedle podávání hormonální antikoncepce používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).
DMPA/eenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
DMPA/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Implantát: Etonogestrel/efavirenz	Lze očekávat sníženou expozici etonogestrelu (indukce CYP3A4). Po uvedení na trh se objevily občasné zprávy o selhání antikoncepce při podávání etonogestrelu u pacientů exponovaných přípravku efavirenz.	Kromě hormonální antikoncepce musí být použita spolehlivá metoda bariérové antikoncepce (viz bod 4.6).
Etonogestrel/eenofovir disoproxil	Interakce nebyly studovány.	
Etonogestrel/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
IMUNOSUPRESIVA		
Imunosupresiva metabolizovaná prostřednictvím CP3A4 (například cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakce nebyly studovány. ↓ expozice imunosupresiv může být očekávána (indukce cytochromu CYP3A4). U těchto imunosupresiv se neočekává vliv na expozici efavirenzu.	Mohou být vyžadovány úpravy dávkování imunosupresiva. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se doporučuje pečlivé monitorování koncentrací imunosupresiv po dobu minimálně dvou týdnů (do dosažení stabilních koncentrací).
Takrolimus/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
OPIÁTY		
Methadon/efavirenz (35 – 100 mg q.d./ (600 mg q.d./	Methadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C_{max}: ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (Indukce CYP3A4). Studie u pacientů infikovaných HIV dostávajících intravenózní léčiva, společné podávání efavirenzu s methadonem vedlo ke snížení plazmatických hladin methadonu a k abstinenčním příznakům. Aby byly abstinenční příznaky zmírněny, byla dávka methadonu zvýšena průměrně o 22 %.	Má se zabránit souběžnému podávání s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vzhledem k riziku prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.3).
Methadon/tenofovir-disoproxil (40 – 110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Methadon/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	**Účinky nahladiny léčivých přípravků** **Průměrná procentuální změna v AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervaly spolehlivosti, jsou-li k dispozici** **(mechanismus)**	**Doporučení týkající se společného podávání přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 300 mg)**
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.	Navzdory poklesu expozice buprenorfinu se u žádného pacienta nevyskytly abstineční příznaky. Úprava dávky buprenorfinu nemusí být nutná, pokud se současně podává s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
Buprenorfin/naloxon/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Buprenorfin/naloxon/tenofovir-disoproxil	Interakce nebyly studovány.	

[1] Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce se nevyskytly, když byl efavirenz podáván spolu s azithromycinem, cetirizinem, fosamprenavirem/ritonavirem, lorazepamem, zidovudinem, antacidy s hydroxidem hlinitým/hořečnatým, famotidinem nebo flukonazolem. Potenciál pro interakce s efavirenzem a jinými azolovými antimykotiky, jako je ketokonazol, nebyl studován.

Nevyskytly se žádné klinicky významné farmakokinetické interakce, když byl emtricitabin podáván se stavudinem, zidovudinem nebo famciklovirem. Nevyskytly se žádné klinicky významné farmakokinetické interakce, když byl tenofovir disoproxyl podáván společně s emtricitabinem nebo ribavirinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku (viz níže a bod 5.3)

Ženy užívající přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se mají vyvarovat těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil podstoupit těhotenský test.

Antikoncepce u mužů a žen

Vždy je třeba použít bariérovou antikoncepci v kombinaci s jinými metodami antikoncepce (například perorální nebo jinou hormonální antikoncepcí, viz bod 4.5) během léčby kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil. Vzhledem k dlouhému poločasu efavirenzu se doporučují vhodné antikoncepční prostředky ještě 12 týdnů po vysazení přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Těhotenství

Efavirenz: V retrospektivních zprávách se vyskytlo sedm případů nálezů konzistentních s defekty nervové trubice zahrnujících meningomyelokélu, všechny u matek exponovaných režimům s efavirenzem (s výjimkou jakékoliv kombinované tablety s fixní dávkou obsahující efavirenz) v prvním trimestru. Dva další případy (1 prospektivní a 1 retrospektivní) včetně příhod konzistentních s defekty nervové trubice byly hlášeny při podání kombinované tablety s fixní dávkou obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil. Kauzální vztah těchto případů k použití efavirenzu nebyl určen

a jmenovatel je neznámý. Vzhledem k tomu, že se defekty objevují v prvních 4 týdnech vývoje plodu (kdy se uzavírají nervové trubice), týkalo by se toto potenciální riziko žen exponovaných efavirenzu během prvního trimestru těhotenství.

K červenci 2013 obdržel Antiretrovirový těhotenský registr (ATR) prospektivní zprávy o 904 těhotenstvích s expozicí režimům s efavirenzem, v prvním trimestru s následnými porody 766 živých novorozenců. U jednoho dítěte byl udáván defekt nervové trubice a frekvence a charakteristiky dalších vrozených defektů byly podobné těm, které jsou pozorovány u dětí exponovaných režimům bez efavirenzu, a také těm které byly pozorovány u HIV negativní kontrolní skupiny. Incidence defektů nervové trubice v obecné populaci je od 0,5 – 1 případ na 1000 živých porodů.

Malformace byly pozorovány u plodů opic léčených efavirenzem (viz bod 5.3).

Emtricitabin a tenofovir-disoproxil:
Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační nebo fetální/neonatální toxické účinky spojené s emtricitabinem a tenofovir disoproxilem. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu při podávání emtricitabinu a tenofovir disoproxilu (viz bod 5.3).

Přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu s kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil.

Kojení

Bylo prokázáno, že efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil jsou vylučovány do mateřského mléka. Informace o účincích efavirenzu, emtricitabinu a tenofoviru-disoproxilu na novorozence/děti jsou nedostatečné. Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se proto nemá používat během kojení.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích fixní kombinace dávek efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu na člověka. Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky efavirenzu, emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Avšak během léčby efavirenzem, emtricitabinem a tenofovirem-disoproxilem byly hlášeny závratě. Efavirenz může také způsobit zhoršenou koncentraci anebo somnolenci. Pacienti mají být poučeni, že pokud u sebe zjistí uvedené příznaky, nemají vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Kombinace efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu byla hodnocena u 460 pacientů buď jako tableta s fixní kombinací dávek efavirenzu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu (studie AI266073), nebo jako přípravky s komponenty (studie GS-01-934). Nežádoucí účinky byly většinou v souladu s těmi, které byly pozorovány v předchozích studiích jednotlivých komponentů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které byly považovány za možná nebo pravděpodobně spojené s užíváním kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil u pacientů léčených po dobu až 48 týdnů ve

studii AI266073, byly psychiatrické poruchy (16 %), poruchy nervového systému (13 %) a gastrointestinální poruchy (7 %).

Byly hlášeny závažné kožní reakce, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme; neuropsychiatrické nežádoucí účinky (včetně těžké deprese, spáchání sebevraždy, chování podobného psychóze, záchvatů); závažné hepatální příhody; pankreatitida a laktátová acidóza (někdy fatální).

Vzácně byly hlášeny také poruchy funkce ledvin, renální selhání a méně časté případy proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (zřídka přispívající k frakturám). U pacientů léčených kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (viz bod 4.4) se doporučuje monitorování funkce ledvin.

Po přerušení léčby kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil může u pacientů infikovaných HIV a současně HBV dojít k závažné akutní exacerbaci hepatitidy (viz bod 4.4).

Podávání přípravku efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil s jídlem může zvýšit expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinické studie a zkušenosti po uvedení přípravku na trh s kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a jednotlivými složkami kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil v antiretrovirové kombinované terapii jsou uvedeny v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů, frekvence a komponent kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil, které jsou považovány za příčinu vzniku nežádoucích účinků. U jednotlivých skupin četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Frekvence jsou uváděny jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100) nebo vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000).

Nežádoucí účinky spojené s podáním kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil:
Nežádoucí účinky, které se objevily během léčby a jsou považovány za možná či pravděpodobně spojené s užíváním kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil, hlášené během studie AI266073 (více než 48 týdnů; n = 203), které nebyly spojeny s žádným z jednotlivých komponentů kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil, zahrnují:

Časté:
- anorexie

Méně časté:
- sucho v ústech
- nesouvislá řeč
- zvýšená chuť k jídlu
- snížené libido
- myalgie

Tabulka 2: Nežádoucí účinky spojované s fixní kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil uvedené podle komponentu (komponentů) této kombinace, které jsou považovány za příčinu vzniku nežádoucích účinků

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil		
	Efavirenz:	**Emtricitabin**	**Tenofovir-disoproxyl**
Poruchy krve a lymfatického systému:			
Časté		neutropenie	
Méně časté		anémie[1]	
Poruchy imunitního systému:			
Časté		alergická reakce	
Méně časté	hypersenzitivita		

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil		
	Efavirenz:	**Emtricitabin**	**Tenofovir-disoproxyl**
Poruchy metabolismu a výživy:			
Velmi časté			hypofosfatemie[2]
Časté	hypertriacylglycerolemie[3]	hyperglykemie, hypertriacylglycerolamie	
Méně časté	hypercholesterolemie[3]		hypokalemie[2]
Vzácné			laktátová acidóza
Psychiatrické poruchy:			
Časté	deprese (těžká u 1,6 %)[3], úzkost[3], abnormální sny[3], insomnie[3]	abnormální sny, insomnie	
Méně časté	sebevražedné pokusy [3], sebevražedné myšlenky [3], psychóza [3], mánie[3], paranoia[3], halucinace [3], euforie[3], afektivní labilita[3], zmatenost [3], agrese[3], katatonie[3]		
Vzácné	dokonaná sebevražda[3,4], bludy[3,4], neuróza[3,4]		
Poruchy nervového systému:			
Velmi časté		bolest hlavy	závratě
Časté	poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy[3], somnolence (2,0 %)[3], bolest hlavy (5,7 %)[3], poruchy pozornosti (3,6 %)[3], závratě (8,5 %)[3]	závratě	bolest hlavy
Méně časté	křeče [3], amnézie [3], abnormální myšlenky[3], ataxie[3], abnormální koordinace[3], agitovanost [3], tremor		
Poruchy oka:			
Méně časté	rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu:			
Méně časté	tinitus, vertigo		
Cévní poruchy:			
Méně časté	Zrudnutí		
Gastrointestinální poruchy:			
Velmi časté		průjem, nauzea	průjem, zvracení, nauzea
Časté	průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea	zvýšená hladina amylázy včetně zvýšené pankreatické amylázy, zvýšená hladina lipázy v séru, zvracení, bolest břicha, dyspepsie	bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté	pankreatitida		pankreatitida

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil		
	Efavirenz:	**Emtricitabin**	**Tenofovir-disoproxyl**
Poruchy jater a žlučových cest:			
Časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (GGT)	zvýšená hladina AST v séru anebo zvýšená hladina ALT v séru, hyperbilirubinemie	zvýšené hladiny aminotransferáz
Méně časté	akutní hepatitida		
Vzácné	selhání jater[3,4]		hepatická steatóza, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně:			
Velmi časté	vyrážka (středně závažná-závažná, 11,6 % (všechny stupně, 18 %)[3]		vyrážka
Časté	pruritus	vezikulobulózní vyrážka, pustulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, vyrážka, pruritus, urtikarie, zbarvení kůže (zvýšená pigmentace)[1]	
Méně časté	Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme[3], závažná vyrážka (< 1 %)	angioedém[4]	
Vzácné	fotoalergická dermatitida		angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:			
Velmi časté		zvýšená hladina kreatinkinázy	
Méně časté			rhabdomyolýza[2], svalová slabost[2]
Vzácné			osteomalacie (projevuje se bolestmi kostí a zřídka přispívá k frakturám)[2,4], myopatie[2]
Poruchy ledvin a močových cest:			
Méně časté			zvýšená hladina kreatininu, proteinurie, proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu
Vzácné			selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, nefritida, (včetně akutní intersticiální nefritidy)[4], nefrogenní diabetes insipidus)
Poruchy reprodukčního systému a prsu:			
Méně časté	gynekomastie		

	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil		
	Efavirenz:	**Emtricitabin**	**Tenofovir-disoproxyl**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:			
Velmi časté			astenie
Časté	únava	bolest, astenie	

[1] Anémie byla častá a zbarvení kůže (zvýšená pigmentace) bylo velmi časté, když byl emtricitabin podán pediatrickým pacientům.
[2] K tomuto nežádoucímu účinku může dojít v důsledku proximální renální tubulopatie. Nepovažuje se za příčinně související s léčbou tenofovir disoproxilm bez existence tohoto onemocnění.
[3] Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků k získání více informací.
[4] Tento nežádoucí účinek byl zjištěn z postmarketingových sledování po uvedení přípravku na trh buď u efavirenzu, emtricitabinu nebo tenofovir disoproxilu. Kategorie četnosti byla získána ze statistických výpočtů na základě celkového počtu pacientů léčených efavirenzem během klinických studií (n = 3 969) nebo vystavených emtricitabinu během randomizovaných kontrolovaných klinických studií (n = 1 563) nebo vystavených tenofovirdisoproxilu během randomizovaných kontrolovaných klinických studií (n = 7 319).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka: Během klinických studií s efavirenzem byly vyrážky obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní výsevy, které se objevily během prvních dvou týdnů po zahájení léčby efavirenzem. U většiny pacientů vyrážka odezněla do jednoho měsíce od zahájení léčby efavirenzem. U pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli vyrážce, může být kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil znovu podána. Při opětovném zahájení léčby kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se doporučují vhodná antihistaminika a/nebo kortikosteroidy.

Psychiatrické symptomy: Pacienti s psychiatrickou poruchou v anamnéze mají zřejmě větší riziko závažných psychiatrických nežádoucích účinků uvedených ve sloupci efavirenz v tabulce 2.

Neurologické symptomy: Neurologické symptomy jsou časté u efavirenzu, jednoho z komponentů kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil. U klinických kontrolovaných studií s efavirenzem byly neurologické symptomy střední až závažné intenzity pociťovány u 19 % (závažné 2 %) pacientů a 2 % pacientů ukončilo léčbu v důsledku těchto symptomů. Obvykle začínají během prvního nebo druhého dne léčby efavirenzem a obecně odeznívají po prvních dvou až čtyřech týdnech. Mohou se vyskytnout častěji, když je kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil užíván současně s jídlem, případně kvůli zvýšené plazmatické hladině efavirenzu (viz bod 5.2). Zdá se, že podávání před spaním zlepšilo snášenlivost těchto symptomů (viz bod 4.2).

Jaterní selhání po efavirenzu: Jaterní selhání po uvedení přípravku na trh, včetně u pacientů bez předchozího jaterního onemocnění či jiných známých rizikových faktorů, bylo někdy charakterizováno fulminantním průběhem, který v některých případech měl za následek transplantaci nebo úmrtí.

Porucha funkce ledvin: Protože kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil může způsobit poškození ledvin, doporučuje se monitorovat funkci ledvin (viz body 4.4 a 4.8 Souhrn bezpečnostního profilu). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem. U některých pacientů se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušení léčby tenofovir disoproxilem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léčivými přípravky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

Laktátová acidóza: U tenofovir-disoproxilu podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirotiky byly hlášeny případy laktátové acidózy. U pacientů s predispozičními faktory, jako jsou například pacienti s dekompenzovaným jaterním onemoněním (CPT, třída C) (viz bod 4.3)nebo pacienti užívající souběžně léčivé přípravky, u nichž je známo, že způsobují laktátovou acidózu, existuje vyšší riziko výskytu těžké laktátové acidózy při léčbě tenofovir-disoproxilem, a to včetně fatálních následků.

Metabolické parametry: Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace: U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunitní nedostatečností v době zahájení CART se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí CART. Jejich frekvence je neznámá (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

K dispozici nejsou dostatečné údaje ohledně podávání přípravku dětem mladším 18 let. Kombinaceefavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se u této populace nedoporučuje (viz bod 4.2).

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti: Kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyla hodnocena u pacientů starších 65 let. U starších pacientů je větší pravděpodobnost, že u nich dojde ke snížení funkce jater nebo ledvin, proto je třeba dbát opatrnosti při léčbě starších pacientů kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Protože může tenofovir-disoproxil způsobit renální toxicitu, doporučuje se všech pacientů s poruchou ledvin, kteří jsou léčeni kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil, pečlivě sledovat funkci ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti se souběžnou infekcí HIV/HBV nebo HCV: Pouze malý počet pacientů měl souběžnou infekci HBV (n = 13) nebo HCV (n = 26) ve studii GS-01-934. Profil nežádoucích účinků u kombinace efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil u pacientů se souběžnou infekcí HIV/HBV nebo HIV/HCV byl podobný profilu, který byl pozorován u pacientů s infekcí HIV bez souběžné infekce. Jak by se však dalo očekávat u této populace pacientů, ke zvýšené hladině AST a ALT docházelo mnohem častěji než u běžné populace s infekcí HIV.

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby: U pacientů s infekcí HIV se souběžnou infekcí HBV může po přerušení léčby dojít k výskytu klinických a laboratorních příznaků hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Někteří pacienti, kteří omylem užili 600 mg efavirenzu dvakrát denně, hlásili zvýšený výskyt neurologických symptomů. Jeden pacient pociťoval mimovolné svalové kontrakce.

Jestliže dojde k předávkování, musí být u pacienta sledován výskyt příznaků toxicity (viz bod 4.8) a podle potřeby se musí aplikovat standardní podpůrná léčba.

Odstranění neabsorbovaného efavirenzu lze napomoci podáním živočišného uhlí. Pro předávkování efavirenzem neexistuje specifické antidotum. Protože se efavirenz silně váže na proteiny, není pravděpodobné, že by dialýza odstranila významné množství efavirenzu z krve.

Hemodialýzou lze odstranit až 30 % dávky emtricitabinu a přibližně 10 % dávky tenofoviru. Není známo, zda emtricitabin nebo tenofovir mohou být odstraněny peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR06.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Efavirenz je NNRTI pro HIV-1. Efavirenz nekompetitivně inhibuje reverzní transkriptázu (RT) HIV-1 a významně neinhibuje RT viru lidské imunodeficience 2 (HIV-2) ani polymerázy buněčné kyseliny dezoxyribonukleové (DNA) (α, β, γ a δ). Emtricitabin je nukleosidový analog cytidinu. Tenofovir-disoproxilu se konvertuje *in vivo* na tenofovir, nukleosidový monofosfát, (nukleotid), analog adenosinmonofosfátu.

Emtricitabin a tenofovir jsou fosforylovány buněčnými enzymy a vytvářejí trifosfát emtricitabinu a difosfát tenofoviru. Studie *in vitro* studie ukázaly, že emtricitabin i tenofovir mohou být zcela fosforylované, když se spolu kombinují v buňkách. Trifosfát emtricitabinu a difosfát tenofoviru kompetitivně inhibují reverzní transkriptázu HIV-1, což má za následek terminaci řetězce DNA.

Trifosfát emtricitabinu i difosfát tenofoviru jsou slabými inhibitory polymeráz savčí DNA a nebyla prokázána mitochondriální toxicita *in vitro* a *in vivo*.

Srdeční elektrofyziologie

Účinek efavirenzu na interval QTc byl hodnocen v otevřené, pozitivně a placebem kontrolované, zkřížené studii QT s jednou fixní sekvencí se 3 fázemi a 3 léčbami u 58 zdravých subjektů s polymorfismem CYP2B6. Průměrná hodnota C_{max} pro efavirenz u subjektů s genotypem CYP2B6 *6/*6 po podávání denní dávky 600 mg po dobu 14 dnů byla 2,25násobná oproti průměrné hodnotě C_{max} pozorované u subjektů s genotypem CYP2B6 *1/*1. Byl pozorován pozitivní vztah mezi koncentrací efavirenzu a prodloužením intervalu QTc. Na základě vztahu koncentrace a QTc jsou průměrné prodloužení intervalu QTc a horní hranice 90% intervalu spolehlivosti 8,7 ms a 11,3 ms u subjektů s genotypem CYP2B6*6/*6 po podávání denní dávky 600 mg po dobu 14 dnů (viz bod 4.5).

Antivirová aktivita *in vitro*

Efavirenz prokázal antivirovou aktivitu proti většině vývojově nepříbuzných izolátů B (subtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J a N), ale měl sníženou antivirovou aktivitu proti virům skupiny O. Emtricitabin vykázal antivirovou aktivitu proti vývojově příbuzným typům A, B, C, D, E, F a G HIV-1. Tenofovir vykázal antivirový účinek proti vývojově příbuzným typům A, B, C, D, E, F, G a O HIV-1. Jak emtricitabin, tak tenofovir vykázaly specifické působení proti kmenům HIV-2 a antivirový účinek proti HBV.

V kombinačních studiích hodnotících *in vitro* antivirovou aktivitu efavirenzu a emtricitabinu společně, efavirenzu a tenofoviru společně a emtricitabinu a tenofoviru společně byly pozorovány aditivní až synergické antivirové účinky.

Rezistence

Rezistence na efavirenz může být selektována *in vitro* a má za následek jednoduchou nebo vícenásobnou substituci aminokyselin u HIV-1 RT, včetně L100I, V108I, V179D a Y181C. Nejčastěji pozorovanou RT substitucí byla K103N u virových izolátů od pacientů, u kterých došlo během klinické studie efavirenzu k nárůstu virové nálože. Byly také pozorovány substituce na RT pozicích

98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 nebo 225, ale s nižší frekvencí a často jen v kombinaci s K103N. Profily zkřížené rezistence pro efavirenz, nevirapin a delavirdin *in vitro* demonstrovaly, že substituce K103N přináší ztrátu citlivosti ke všem třem NNRTI.

Potenciál pro zkříženou rezistenci mezi efavirenzem a NRTI je nízký díky různým cílovým vazebným místům a mechanismu působení. Potenciál pro zkříženou rezistenci mezi efavirenzem a PI je nízký kvůli různým cílovým enzymům.

U některých pacientů infikovaných HIV-1 byla pozorována rezistence na emtricitabin nebo tenofovir *in vitro* z důvodu substituce M184V nebo M184I v RT pro emtricitabin nebo substituce K65R v RT tenofovir. Viry s mutací M184V/I rezistentní na emtricitabin byly křížově rezistentní na lamivudin, ale podržely si senzitivitu k didanosinu, stavudinu, tenofoviru a zidovudinu. Mutace K65R může být také selektována abakavirem nebo didanosinem a má za následek sníženou citlivost k těmto lékům plus lamivudinu, emtricitabinu a tenofoviru. Tenofovir-disoproxil se nesmí používat u pacientů s HIV-1 s mutací K65R. Obě mutace, K65R i M184V/I, zůstávají plně vnímavé k efavirenzu. Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV 1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin a tenofovir.

Pacienti s HIV-1 vykazující tři nebo více mutací spojených s thymidinovým analogem (TAM), které zahrnovaly substituci M41L nebo L210W v RT, vykázaly sníženou vnímavost na tenofovir disoproxil.

Rezistence in vivo (pacienti dříve neléčení antiretrovirotiky): V otevřené randomizované klinické studii trvající 144 týdnů (GS-01-934) u pacientů dříve neléčených antiretrovirotiky, ve které byl použit efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxilu jako jednotlivé přípravky (nebo jako efavirenz a fixní kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu (Truvada) v 96. až 144. týdnu), byla provedena genotypizace na plazmatických HIV-1 izolátech všech pacientů s potvrzenou hodnotou HIV RNA > 400 kopií/ml v 144. týdnu nebo při předčasném vysazení léčivého přípravku (viz bod *Klinické zkušenosti*). Do 144. týdne:

- Mutace M184V/I se objevila u 2/19 (10,5 %) izolátů analyzovaných od pacientů ve skupině efavirenzu + emtricitabinu + tenofovir disoproxilu a u 10/29 (34,5 %) izolátů analyzovaných ze skupiny efavirenzu + lamivudinu/zidovudinu (p-hodnota < 0,05, Fisherův exaktní test porovnávající skupinu emtricitabinu + tenofovir disoproxilu se skupinou lamivudinu/zidovudinu u všech subjektů).
- Žádný z analyzovaných virů neobsahoval mutaci K65R nebo K70E.
- Genotypová rezistence na efavirenz, predominantně mutace K103N, se vyvinula u virů od 13/19 (68 %) pacientů ve skupině efavirenzu + emtricitabinu + tenofovir disoproxilu a u virů od 21/29 (72 %) pacientů ve skupině efavirenzu + lamivudinu/zidovudinu. Shrnutí rozvoje mutací vedoucích k rezistenci je uvedeno v Tabulce 3.

Tabulka 3: Rozvoj rezistence ve studii GS-01-934 do 144. týdne

	Efavirenz + emtricitabin + tenofovir-disoproxil N = 244		**Efavirenz + lamivudin/zidovudin (N = 243)**	
Analýza rezistence do 144. týdne		19		31
Genotypy v terapii	19	(100 %)	29	(100 %)
Rezistence na efavirenz[1]	13	(68 %)	21	
K103N	8	(42 %)	18*	(72 %)
K101E	3	(16 %)	3	(62 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(10 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(14 %)
V108I	1	(5 %)	1	(7 %)
P225H	0	(68 %)	2	(3 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	

	Efavirenz + emtricitabin + tenofovir-disoproxil N = 244		**Efavirenz + lamivudin/zidovudin (N = 243)**	
K70E	0		0	
TAM[2]	0		2	(7 %)

***** p-hodnota < 0,05, Fisherův exaktní test srovnávající skupinu s efavirenzem + emtricitabinem+tenofovir-disoproxilem se skupinou s efavirenzem + lamivudinem/zidovudinem u všech pacientů.
[1] Jiné mutace rezistentní na efavirenz včetně A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) a M230L (n = 1).
[2] Mutace spojené s thymidinovými analogy zahrnovaly D67N (n = 1) a K70R (n = 1).

V otevřené prodloužené fázi studie GS-01-934, kdy pacienti dostávali fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nalačno, byly pozorovány 3 další případy rezistence. Všechny tři subjekty dostávaly fixní kombinace lamivudinu a zidovudinu a efavirenzu po 144 týdnů a pak přešly na kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil. U dvou pacientů s potvrzeným zvýšením virové nálože došlo ke vzniku substitucí spojených s rezistencí na nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a to s rezistencí na efavirenz, zahrnující substituce reverzní transkriptázy K103N, V106V/I/M a Y188Y/C v týdnu 240 (96 týdnů na přípravku obsahujícím efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil) a v týdnu 204 (60 týdnů na přípravku obsahujícímefavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil). Třetí subjekt již měl substituce spojené s rezistencí na nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a to s rezistencí na efavirenz, a substituci reverzní transkriptázy M184V spojenou s rezistencí na emtricitabin při vstupu do rozšířené fáze přípravku obsahujícího efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil, a došlo u něj k suboptimální virologické odpovědi a vzniku substitucí spojených s rezistencí na nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy K65K/R, S68N a K70K/E v týdnu 180 (36 týdnů na přípravku obsahujícího efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil).

K získání dalších informací, které se týkají rezistence, *in vivo* nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro jednotlivé složky tohoto přípravku.

Klinická účinnost a bezpečnost

V 144týdenní otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) pacientů bez zkušenosti s antiretrovirovou léčbou infikovaní HIV-1dostávali buď jednou denně dávku efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu nebo fixní kombinaci lamivudinu a zidovudinu podávanou dvakrát denně a efavirenz jednou denně (nahlédněte do souhrnu údajů o tomto léčivém přípravku). Pacienti, kteří dokončili 144 týdnů léčby v obou léčebných ramenech studie GS-01-934, dostali možnost pokračovat v rozšířené otevřené fázi studie s přípravkem obsahujícím efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil podávaným nalačno. K dispozici jsou údaje od 286 pacientů, kteří přešli na přípravek obsahující efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil: 160 z nich předtím dostávalo kombinacei efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil, 126 předtím dostávalo lamivudin/zidovudin a efavirenz. U subjektů z obou původních léčebných skupin, které pak dostávaly kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil v otevřené prodloužené fázi studie, byla udržována vysoká míra virové suprese. Po 96 týdnech léčby přípravkem obsahujícím efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil zůstala u 82 % pacientů plazmatická koncentrace HIV 1 RNA < 50 kopií/ml a u 85 % pacientů < 400 kopií/ml (analýza podle původního léčebného záměru (ITT), chybí = selhání).

Studie AI266073 byla 48týdenní otevřená randomizovaná studie u pacientů infikovaných HIV, která srovnávala účinnost přípravku obsahujícího efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil s antiretrovirovou terapií sestávající nejméně ze dvou nukleosidových a nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI) s inhibitorem proteázy nebo s nenuklosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy, avšak neobsahovala všechny složky přípravku obsahujícího efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil). Kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil byla podávána nalačno (viz bod 4.2). Pacienti byli bez virologického selhání během předchozí antiretrovirové terapie bez zjištěné mutace HIV-1, která by prokazovala rezistenci na kteroukoli ze tří složek přípravku obsahujícího efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil a byli, při vstupu do studie, virologicky suprimováni po dobu nejméně tří měsíců. Pacienti byli převedeni na přípravek obsahující

efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (N = 203) nebo pokračovali ve svém původním antiretrovirovém režimu léčby (N = 97). 48týdenní data ukázala, že vysoký stupeň virové suprese, srovnatelný s původním režimem léčby, byl udržen u pacientů, kteří byli randomizováni k převodu na přípravek obsahující efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (viz tabulka 4).

Tabulka 4: 48týdenní data týkající se účinnosti ze studie AI266073, ve které bylapodávána fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil pacientům s virovou supresí na kombinované antiretrovirové terapii

	Léčebná skupina		
Cílový parametr	**Fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (N = 203) n/N (%)**	**Zůstali v původním režimu léčby (N = 97) n/N (%)**	**Rozdíl léčbou fixní kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a původním režimem léčby (95% interval spolehlivosti)**
	pacienti s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (−7,7 % až 25,6 %)
M = Vyřazení	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % až 6,7 %)
M = Selhání	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % až 9,3 %)
Modifikované LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % až 2,7 %)
	pacienti s HIV-1 RNA < 200 kopií/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % až 2,2 %)
M = Vyřazení	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % až 4,2 %)
M = Selhání	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % až 7,9 %)

PVR (KM): Čistá virologická odpověď (Pure virologic response) odhadnutá pomocí Kaplanovy-Meierovy metody (KM)
M: Chybějící
Modifikované LOCF: Post-hoc analýza, kde pacienti, u kterých selhala virologická léčba, nebo přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům, byli hodnoceni jako selhání; pro další vyřazené byla použita metoda posledního pozorování LOCF (last observation carried forward)

Když byly analyzovány dvě skupiny odděleně, četnost odpovědí skupiny s předchozí PI-léčbou byla numericky nižší u pacientů převedených na přípravek obsahující efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil [92,4 % versus 94,0 % pro PVR (analýzy citlivosti) pro přípravek obsahující efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a SBR pacienty; rozdíl (95 % CI) -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. V předchozí skupině NNRTI četnost odpovědí byla 98,9 % vs. 97,4 % pro přípravek obsahující efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil a SBR pacienty; rozdíl (95 % CI) 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Podobný trend byl pozorován v analýze podskupiny pacientů dříve léčených s výchozí hladinou HIV-1 RNA < 75 kopií/ml z retrospektivní kohortové studie (data shromážděna v průběhu 20 měsíců, viz tabulka 5).

Tabulka 5: Udržení čisté virologické odpovědi (Kaplan Meier % (standardní chyba) [95% interval spolehlivosti]) v 48. týdnu pro dříve léčené pacienty s výchozí hladinou HIV-1 RNA < 75 kopií/ml, u nichž došlo k převedení léčby na fixní kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil podle typu předchozího - antiretrovirového režimu (databáze pacientů Kaiser Permanente)

Předchozí komponenty fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (N = 299)	**Předchozí režim založený na NNRTI (N = 104)**	**Předchozí režim založený na PI (N = 34)**
98,9 % (0,6 %) [96,8 %; 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %; 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %; 98,3 %]

V současnosti nejsou dostupné údaje z klinických studií s přípravkem obsahujícím efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil u dosud neléčených pacientů ani u pacientů intenzivně předléčených.
Nejsou žádné klinické zkušenosti s přípravkem obsahujícím efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil u pacientů, u nichž selhala antiretrovirová léčba první linie nebo kombinace s jinými antiretrovirovými léky.

Pacienti se souběžnou infekcí HIV a HBV

Omezené klinické zkušenosti u pacientů infikovaných zároveň HIV a HBV naznačují, že léčba emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxilem v antiretrovirové kombinační terapii pro kontrolu infekce HIV má také za následek redukci HBV DNA (3 $\log_{10}$ redukci 4 nebo 5 $\log_{10}$ (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil u dětí do 18 let věku nebyla ještě stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ke zjištění farmakokinetiky kombinace efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil byly použity samostatné lékové formy efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu, podávané jednotlivým pacientům infikovaným HIV. Ve studii GS-US-177-0105 byla stanovena bioekvivalence jedné potahované tablety přípravku efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil s jednoupotahovanou tabletou s 600 mg efavirenzu plus jednou tvrdou tobolkou s 200 mg emtricitabinu plus jednou potahovanou tabletou s 245 mg tenofovir-disoproxilu (ekvivalent 300 mg tenofovir-disoproxil fumarátu), podávaných společně, po jednorázovém podání subjektům nalačno (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Souhrn farmakokinetických dat ze studie GS-US-177-0105

	Efavirenz: (n = 45)			**Emtricitabin (n = 45)**			**Tenofovir-disoproxil (n = 45)**		
Parametry	**Test**	**Reference**	**GMRo (%) (90% interval spolehlivosti)**	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% interval spolehlivosti)**	**Test**	**Reference**	**GMR (%) (90% interval spolehlivosti)**
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)
$AUC_{0–poslední}$ (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
$T_{½}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: jednorázové podání kombinované tablety s fixní dávkou užívaná nalačno.
Reference: jednorázové podání tablety s 600 mg efavirenzu, tobolky s 200 mg s emtricitabinu a tablety s 300 mg tenofovir-disoproxilu užité nalačno.
Hodnoty pro test a reference jsou průměrné hodnoty (% koeficient variace).
GMR: geometrický průměrný poměr nejmenších čtverců, CI = interval spolehlivosti

Absorpce

U pacientů infikovaných HIV bylo vrcholu plazmatické koncentrace efavirenzu dosaženo do 5 hodin a ustálený stav byl dosažen za 6 až 7 dní. U 35 pacientů dostávajících 600 mg efavirenzu jednou denně byl vrchol koncentrace v ustáleném stavu (C_{max}) f12,9 ± 3,7 μM (29 %) [průměr ± standardní deviace (S.D.) (koeficient variace (%CV))], minimální koncentrace v ustáleném stavu C_{min} byl 5,6 ± 3,2 μM (57 %) a AUC byla 184 ± 73 μM•hod (40 %).

Emtricitabin je rychle absorbován a jeho vrchol plazmatické koncentrace se vyskytuje 1 až 2 hodiny po dávce. Po opakovaném perorálním podání emtricitabinu 20 pacientům infikovaným HIV byla maximální koncentrace v ustáleném stavu C_{max} 1,8 ± 0,7 μg/ml (průměr ± S.D.) (39 % CV), minimální koncentrace v ustáleném stavu C_{min} byla 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %) a AUC byla 10,0 ± 3,1 μg•hod/ml (31 %) po celý 24hodinový interval dávkování.

Po perorálním podání jedorázové dávky 245 mg tenofovir disoproxilu pacientům infikovaným HIV-1 nalačno byla maximální koncentrace tenofoviru dosažena do jedné hodiny a C_{max} a AUC (průměr ± S.D.) (% CV) byly 296 ± 90 ng/ml (30 %) a 2,287 ± 685 ng•hod/ml (30 %). Perorální biodostupnost tenofoviru z tenofovir disoproxilu u pacientů nalačno byla přibližně 25 %.

Účinek jídla

Fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyla hodnocena při podávání spolu s jídlem.

Podání efavirenzu ve formě tobolky s velmi tučným jídlem zvýšilo průměr AUC a C_{max} efavirenzu o 28 % a 79 % ve srovnání s podáním nalačno. Ve srovnání s podáním nalačno zvýšilo podání tenofovir disoproxilu a emtricitabinu v kombinaci s velmi tučným jídlem průměrAUC tenofoviru o 43,6 % a v kombinaci s lehkým jídlem 40,5 % a C_{max} o 16 % a 13,5 % ve srovnání s podáním nalačno, expozice emtricitabinu nebyly ovlivněny.

Doporučuje se podávat přípravek obsahující efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nalačno, protože jídlo může zvýšit expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení frekvence nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8). Předpokládá se, že expozice tenofoviru (AUC) bude přibližně o 30 % nižší po podání přípravku obsahujícího efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nalačno ve srovnání s užitím jednotlivé složky tenofovir disoproxilu s jídlem (viz bod 5.1).

Distribuce v organismu

Efavirenz se silně váže na proteiny v lidské plazmě (> 99 %), přednostně na albumin.
Vazba *in vitro* emtricitabinu na proteiny v lidské plazmě je < 4 % a je nezávislá na koncentracích v rozsahu 0,02 až 200 μg/ml. Po intravenózním podání byl distribuční objem emtricitabinu přibližně 1,4 l/kg. Po perorálním podání je emtricitabin rozsáhle distribuován do celého těla. Průměrný poměr koncentrace v plazmě ke koncentraci v krvi byl přibližně 1,0 a průměrný poměr koncentrace ve spermatu ke koncentraci v plazmě byl přibližně 4,0.

Vazba *in vitro* na proteiny lidské plazmy nebo séra je < 0,7 % a 7,2 % v celém rozsahu koncentrace tenofoviru 0,01 až 25 μg/ml. Po intravenózním podání byl objem distribuce tenofoviru přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání se tenofovir rozsáhle distribuuje do celého těla.

Biotransformace

Studie u lidí a *in vitro* s využitím mikrozómů lidských jater demonstrovaly, že efavirenz je principiálně metabolizován systémem CYP na hydroxilované metabolity s následnou glukuronidací těchto hydroxilovaných metabolitů. Tyto metabolity jsou v podstatě neúčinné proti HIV-1. Studie *in vitro* naznačují, že CYP3A4 a CYP2B6 jsou hlavními izozymy odpovědnými za metabolismus efavirenzu a že efavirenz inhibuje izozymy CYP 2C9, 2C19 a 3A4. Ve studiích *in vitro* efavirenz

neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2 pouze v koncentracích mnohem vyšších, než jaké byly dosaženy klinicky.

Expozice efavirenzu v plazmě se může zvýšit u pacientů s homozygotní genetickou variantou G516T izozymu CYP2B6. Klinické implikace takového spojení jsou neznámé; avšak potenciál pro zvýšenou frekvenci a závažnost nežádoucích účinků spojovaných s efavirenzem nelze vyloučit.

Ukázalo se, že efavirenz indukuje CYP3A4 a CYP2B6, což vede k indukci jeho vlastního metabolismu, který může být u některých pacientů klinicky relevantní. U neinfikovaných dobrovolníků mělo opakované podávání dávky 200 až 400 mg denně po 10 dnů za následek nižší rozsah kumulace, než se předpokládalo (o 22 až 42 % nižší) a kratší terminální poločas o 40 až 55 hodin (poločas po jednorázovém podání je 52 až 76 hodin). Ukázalo se také, že efavirenz indukuje UGT1A1. Expozice raltegraviru (substrátu UGT1A1) se v přítomnosti efavirenzu snižuje (viz bod 4.5, tabulka 1). I když údaje *in vitro* naznačují, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, existují protichůdné zprávy o snížení i zvýšení expozic substrátů těchto enzymů, když jsou podávány spolu s efavirenzem *in vivo*. Výsledný efekt společného podávání není jasný.

Metabolismus emtricitabinu je limitován. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu a tvorbu 3'-sulfoxid diastereomerů (přibližně 9 % dávky) a sloučení s kyselinou glukuronovou tvoří 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky). Studie *in vitro* ukázaly, že ani tenofovir-disoproxil ani tenofovir není substrátem pro enzymy CYP. Ani emtricitabin ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolismus léčivých přípravků zprostředkovaný kteroukoli hlavní lidskou izoformou CYP podílející se na biotransformaci léčivých přípravků. Emtricitabin také neinhiboval uridin-5'-difosfoglukuronylovou transferázu, enzym odpovědný za glukuronidaci.

Eliminace z organismu

Efavirenz má relativně dlouhý poločas nejméně 52 hodin po jednorázové dávce (viz také údaje z bioekvivalenční studie popsané výše) a 40 až 55 hodin po opakovaném podání. Přibližně 14 až 34 % radioaktivně označené dávky efavirenzu bylo zjištěno v moči a méně než 1 % dávky bylo vyloučeno v moči jako nezměněný efavirenz.

Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin. Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami s dosažením úplného vyloučení v moči (přibližně 86 %) a stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu bylo nalezeno v moči jako tři metabolity. Systémová clearance emtricitabinu byla v průměru 307 ml/min.

Po perorálním podání je poločas eliminace tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin. Tenofovir je primárně vylučován ledvinami jak filtrací, tak aktivním tubulárním transportním systémem s přibližně 70 až 80 % dávky vyloučenými beze změny v moči po intravenózní aplikaci. Zjevná clearance tenofoviru byla průměrně přibližně 307 ml/min. Renální clearance se odhaduje na přibližně 210 ml/min, což přesahuje míru glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Věk
Farmakokinetické studie s efavirenzem, emtricitabinem ani tenofovirem nebyly provedeny u starších pacientů (starších 65 let).

Pohlaví
Farmakokinetika efavirenzu, emtricitabinu a tenofoviru je podobná u mužských i ženských pacientů. I když omezená data naznačují, že ženy mohou mít vyšší expozice efavirenzu, nezdá se, že by efavirenz hůře snášely.

Etnický původ
I když omezená data naznačují, že pacienti z Asie a tichomořských ostrovů mohou mít vyšší expozice efavirenzu, nezdá se, že by efavirenz hůře snášeli.

Pediatrická populace
Farmakokinetické studie s kombinací efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyly provedeny u kojenců a dětí mladších18 let (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin
Farmakokinetika efavirenzu, emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu po společném podávání oddělených lékových forem nebo jako fixní kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyla studována u pacientů infikovaných HIV s poruchami funkce ledvin.

Farmakokinetické parametry byly zjišťovány po jednorázovém podání jednotlivých přípravků obsahujících 200 mg emtricitabinu nebo 245 mg tenofovir-disoproxilu pacientům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy ledvin. Stupeň poruchy ledvin byl definován podle výchozí clearance kreatininu (normální funkce ledvin je tehdy, když je clearance kreatininu > 80 ml/min; lehká porucha při clearance kreatininu = 50 až 79 ml/min; středně těžká porucha při clearance kreatininu = 30 až 49 ml/min a těžká porucha funkce při clearance kreatininu = 10 až 29 ml/min).

Průměrná (% CV) expozice emtricitabinu se zvýšila z 12 μg•hod/ml (25 %) u osob s normální funkcí ledvin na 20 μg•hod/ml (6 %) u pacientů s mírnou poruchou, na 25 μg•hod/ml (23 %) se střední a 34 μg•hod/ml (6 %) se závažnou poruchou ledvin.

Průměrná (% CV) vystavení tenofoviru se zvýšilo z 2,185 ng•hod/ml (12 %) u pacientů s normální funkcí ledvin na 3,064 ng•hod/ml (30 %) u pacientů s lehkou, 6,009 ng•hod/ml (42 %) se středně těžkou a 15,985 ng•hod/ml (45 %) s těžkou poruchou funkce ledvin.

U pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu (ESRD) vyžadujících hemodialýzu se expozice léku mezi dialýzami podstatně zvýšila po 72 hodinách na 53 μg•hod/ml (19 %) emtricitabinu a po 48 hodinách na 42,857 ng•hod/ml (29 %) tenofoviru.

Farmakokinetika efavirenzu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Avšak méně než 1 % dávky efavirenzu je vyloučeno beze změny v moči, takže dopad poruchy ledvin na expozici efavirenzu je pravděpodobně minimální.

Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil se nedoporučuje pro pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min). Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin vyžadují úpravu intervalu dávkování emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu, kterého nelze dosáhnout kombinovanou tabletou (viz body 4.4 a 4.4).

Porucha funkce jater
Farmakokinetika kombbinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxilu nebyla studována u pacientů infikovaných HIV s poruchou funkce ledvin. Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil musí být podávána s opatrností pacientům s lehkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Kombinace efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3) a nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Během studie hodnotící jednorázové podání efavirenzu byl poločas u jednoho pacienta s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh-Turcotte třída C) zdvojnásoben, což signalizuje možnost pro mnohem větší stupeň kumulace. Studie hodnotící opakované podávání efavirenzu neprokázala žádný významný účinek na farmakokinetiku efavirenzu u pacientů s lehkou poruchou (Child-Pugh-Turcotte třída A) ve srovnání s kontrolními pacienty. K dispozici byly nedostatečné údaje ke stanovení, zdali má středně těžká až těžká porucha funkce jater (Child-Pugh-Turcotte třída B nebo C) nějaký vliv na farmakokinetiku efavirenzu.

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů neinfikovaných HBV s různým stupněm nedostatečnosti jater. Obecně byla farmakokinetika emtricitabinu u pacientů infikovaných HBV podobná farmakokinetice zdravých osob a osob infikovaných HIV.

Jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxilu byla podána pacientům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy jater definované podle klasifikace CPT. Farmakokinetika tenofoviru se u osob s poruchou funkce jater podstatně nezměnila, což naznačuje, že u těchto osob není třeba žádná úprava dávky tenofovir disoproxilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Efavirenz: Neklinické farmakologické studie bezpečnosti u efavirenzu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích toxicity opakované dávky byla pozorována biliární hyperplazie u makaků, kterým byl podáván efavirenz po dobu ≥ 1 rok v dávce vedoucí k průměrným hodnotám AUC přibližně dvakrát vyšší než u člověka při doporučeném dávkování. Biliární hyperplazie ustoupila po vysazení léčby. Biliární fibróza byla pozorována u potkanů. Nesetrvalé křeče byly pozorovány u některých opic, kterým byl podáván efavirenz po dobu ≥ 1 rok v dávkách vedoucích k hodnotám AUC v plazmě 4 až 13krát vyšším, než které byly dosaženy u člověka při doporučeném dávkování.

Efavirenz neprokázal mutagenní či klastogenní účinky při konvenčních studiích genotoxicity. Studie karcinogenity prokázaly zvýšený výskyt jaterních a plicních nádorů u samic myší, ale nikoli u samců myší. Mechanismus tvorby nádoru a možný význam pro člověka není znám. Studie karcinogenity u myších samců a a potkaních samic a samců byly negativní.

Studie reprodukční toxicity prokázaly zvýšenou fetální resorpci u potkanů. Nebyly pozorovány žádné malformace u plodů u potkanů a králíků, kterým byl podáván efavirenz. Byly však pozorovány malformace u 3 z 20 plodů/novorozenců makaků léčených efavirenzem po podání dávek vedoucích k plazmatické koncentraci efavirenzu podobné, jako je pozorována u lidí. U jednoho plodu byla pozorována anencefalie a jednostranná anoftalmie se sekundárním zvětšením jazyka, u jiného plodu byla pozorována mikrooftalmie a u třetího rozštěp patra.

Emtricitabin: Neklinické údaje emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Tenofovir-disoproxil: Neklinické farmakologické studie bezpečnosti u tenofovir-disoproxilu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nálezy ze studií toxicity po opakovaném podání u potkanů, psů a opic při úrovních expozice vyšších nebo rovných klinické expozici a s možnou relevancí ke klinickému použití zahrnují renální a kostní toxicitu a snížení koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (u opic) a snížila se hustota minerálů v kosti (BMD) (u potkanů a psů). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při expozicích ≥ 5násobek expozice u pediatrických a dospělých pacientů; kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po podkožním podání (≥ 40násobek expozice u pacientů). Nálezy u potkanů a opic ukázaly, že došlo ke snížení intestinální absorpce fosfátu závislé na dávce s možným sekundárním snížením BMD.

Studie genotoxicity odhalily pozitivní výsledky v analýze myšího lymfomu *in vitro*, nejednoznačné výsledky u jednoho z kmenů používaného u Amesova testu a slabě pozitivní výsledky v testu na léky v moči (UDS) na primárních hepatocytech potkanů. Byly však negativní v testu *in vivo* mikronukleárního testu kostní dřeně u myší.

Perorální studie karcinogenity u potkanů a myší ukázaly pouze nízkou incidenci nádorů duodena v extrémně vysoké dávce u myší. Je nepravděpodobný jakýkoliv vztah těchto nádorů k člověku.

Studie reprodukční toxicity u potkanů a myší neprokázaly žádné účinky na páření, fertilitu, březost nebo fetální parametry. Tenofovir disoproxil však snižoval index přežití a hmotnost mláďat ve studiích peri-postnatální toxicity při dávkách toxických pro matku.

Kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu: Studie genotoxicity a studie toxicity opakované dávky v délce jednoho měsíce nebo kratší v kombinaci s těmito dvěma látkami nezjistily žádné zhoršení toxikologických účinků v porovnání se studiemi s oddělenými složkami.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóza
Částečně substituovaná hyprolóza
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Disiřičitan sodný (E223)
Monohydrát laktózy
Červený oxid železitý (E172)

Potahová vrstva tablety

Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Lahvička po 30 tabletách: Po prvním otevření spotřebujte do 60 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem nebo polypropylenovým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem, hliníkovou vložkou a vysoušedlem označeným nápisem „DO NOT EAT“ (Nejezte).

Velikosti balení: 30, 90 potahovaných tablet
Vícenásobné balení: 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet

Blistrové balení z OPA/Al/PE/HDPE/Al obsahující 30 a 90 tablet.
Perforované blistrové balení z OPA/Al/PE/HDPE/Al s jednotkovými dávkami obsahující 30 × 1, 90 × 1 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05 září 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A ŠTÍTEK (LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum, 600 mg, emtricitabin um200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: disiřičitan sodný a monohydrát laktózy.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

[Bude uvedeno pouze na vnější krabičce]

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Lahvička po 30 tabletách: Po otevření spotřebujte do 60 dní.

pouze krabička 30 tablet
Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

[Bude uvedeno pouze na vnější krabičce]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Bude uvedeno pouze na vnější krabičce]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ LAHVIČEK (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: disiřičitan sodný a monohydrát laktózy. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení: 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření spotřebujte do 60 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1222/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ LAHVIČEK (BEZ MODRÉHO RÁMEČKU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: disiřičitan sodný a monohydrát laktózy. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření spotřebujte do 60 dní.

Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1222/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum, 600 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: disiřičitan sodný a monohydrát laktózy.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
30 × 1 potahovaných tablet (jednotková dávka)
90 × 1 potahovaných tablet (jednotková dávka)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1222/004 30 potahovaných tablet
EU/1/17/1222/005 90 potahovaných tablet
EU/1/17/1222/006 30 × 1 potahovaných tablet (jednotková dávka)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 potahovaných tablet (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg potahované tablety
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovi disoproxil Mylan užívat
3. Jak se přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a k čemu se používá

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje tři léčivé látky, které se používají k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV):

- efavirenz je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI)
- emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI)
- tenofovir je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI)

Každá z těchto léčivých látek, známých také jako antiretrovirové léky, působí zásahem do činnosti enzymu (reverzní transkriptázy), který je nezbytný pro množení viru.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan určen k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) u dospělých starších 18 let, kteří byli již předtím léčeni jinými antiretrovirovými léky a měli infekci HIV-1 pod kontrolou nejméně tři měsíce. Pacienti nesmí mít v anamnéze selháním předchozí léčby HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Mylan užívat

Neužívejte přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **jestliže jste alergický(á)** na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovir-disoproxil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- **jestliže máte závažné onemocnění jater.**

- **jestliže máte srdeční poruchu, jako je abnormální elektrický signál označovaný jako prodloužení intervalu QT, který pro Vás představuje vyšší riziko závažných problémů srdečního rytmu (torsade de pointes).**

- jestliže jakýkoli člen Vaší rodiny (rodiče, prarodiče, bratři nebo sestry) náhle zemřel kvůli srdeční poruše nebo se narodil se srdeční poruchou.

- jestliže Vám lékař řekl, že máte v krvi vysoké nebo nízké hladiny elektrolytů, jako jsou draslík nebo hořčík.

- **jestliže v současnosti užíváte** kterýkoli z těchto léčivých přípravků (viz také „Další léčivé přípravky a přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan“):
    - **astemizol nebo terfenadin** (používané k léčbě senné rýmy nebo jiných alergií)
    - **bepridil** (používaný k léčbě srdečních onemocnění)
    - **cisaprid** (používaný k léčbě pálení žáhy)
    - **námelové alkaloidy** (například ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin) (používané k léčbě migrény a tzv. clustrové bolesti, bolesti hlavy podobné migréně)
    - **midazolam nebo triazolam** (používané pro zlepšení usínání)
    - **pimozid, imipramin, amitriptylin nebo klomipramin** (používaný k léčbě určitých duševních stavů)
    - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek používaný na deprese a úzkost)
    - **vorikonazol** (používaný k léčbě plísňových infekcí)
    - **flekainid, metoprolol** (používané k léčbě nepravidelného srdečního rytmu)
    - **některá antibiotika** (makrolidy, fluorochinolony, imidazol)
    - **triazolová antimykotika**
    - **některá antimalarika**
    - **methadon** (používaný k léčbě závislosti na opiátech)

Jestliže užíváte kterýkoliv z těchto léčivých přípravků, sdělte to okamžitě svému lékaři. Užívání těchto léčivých přípravků s přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan by mohlo způsobit závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky nebo zamezit těmto léčivým přípravkům ve správné činnosti.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Tento léčivý přípravek neléčí infekci HIV. I když užíváte přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, může se u Vás přesto rozvinout infekce nebo jiné onemocnění spojené s infekcí HIV.

- Když užíváte přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, musíte zůstat v péči lékaře.

- **Informujte svého lékaře:**

    - **jestliže užíváte jiné léky**, které obsahují efavirenz, emtricitabin, tenofovir-disoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudin nebo adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nemá užívat s žádným z těchto léků.

    - **jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění ledvin** nebo jestliže testy ukázaly potíže s ledvinami. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nedoporučuje, máte-li středně těžkou až těžkou poruchu funkce ledvin.

      Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může poškodit ledviny. Než začnete s léčbou, může lékař navrhnout provedení krevních testů k vyhodnocení

funkce ledvin. Lékař může provést krevní testy také během léčby, aby sledoval funkci ledvin.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se obvykle neužívá s jinými léčivými přípravky, které mohou poškodit ledviny (viz *Další léčivé přípravky a přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Je-li to však nevyhnutelné, bude lékař monitorovat funkci ledvin jednou týdně.

- **jestliže máte srdeční poruchu, například abnormální elektrický signál označovaný jako prodloužení intervalu QT.**

- **jestliže máte v anamnéze duševní nemoc,** včetně deprese nebo závislosti na drogách nebo na alkoholu. Okamžitě sdělte svému lékaři, jestliže se cítíte v depresi, máte sebevražedné myšlenky nebo podivné nápady (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).

- **jestliže máte v anamnéze křeče (záchvaty křečí nebo epileptické záchvaty)** nebo jestliže jste byl(a) léčen(a) antikonvulzivy (léky proti křečím), jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin. Jestliže užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků, může Váš lékař požadovat kontrolu hladiny antikonvulziva v krvi, aby se ujistil, že není ovlivněna užíváním přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Lékař Vám může předepsat jiné antikonvulzivum.

- **jestliže máte v anamnéze onemocnění jater, včetně chronické aktivní hepatitidy (zánětu jater).** Pacienti s onemocněním jater včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni kombinovanými antiretrovirovými léky, mají vyšší riziko vzniku jaterních problémů, které mohou být závažné a potenciálně život ohrožující. Váš lékař může provést krevní testy, aby zkontroloval, jak pracují Vaše játra, nebo Vám může předepsat jiné léky. **Jestliže máte závažné onemocnění jater, neužívejte přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** (viz výše bod 2, *Neužívejte přípravek Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan*).

  Jestliže jste infikován(a) virem hepatitidy B, lékař pečlivě uváží, která léčba je pro Vás nejvhodnější. Tenofovir-disoproxil a emtricitabin, dvě z léčivých látek přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, prokázaly do jisté míry působení proti viru hepatitidy B, emtricitabin však není schválen pro léčbu infekce virem hepatitidy B. Příznaky hepatitidy se mohou po ukončení léčby přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan zhoršit. Lékař pak může v pravidelných intervalech provádět krevní testy, aby zkontroloval, jak pracují Vaše játra (viz bod 3, odst. Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan).

- Bez ohledu na to, zdali máte v anamnéze jaterní onemocnění, Vám může lékař doporučit pravidelné krevní testy, pomocí kterých zkontroluje funkci jater.

- **jste-li starší 65 let.** Nebyl studován dostatečný počet pacientů starších 65 let. Je-li Vám více než 65 let a lékař Vám předepsal přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, bude Vás lékař pozorně sledovat.

- **Jakmile začnete užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, dávejte pozor:**

  - **na známky závratí, obtížného usínání, ospalosti, obtížné koncentrace nebo abnormálních snů.** Tyto nežádoucí účinky mohou začít první nebo druhý den léčby a obvykle ustoupí po prvních 2 až 4 týdnech.

- **na jakékoli známky kožní vyrážky.** Vyrážka může být způsobena přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan Jestliže zpozorujete jakékoli příznaky závažné vyrážky s puchýři nebo horečkou, přestaňte užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan a okamžitě informujte svého lékaře. Jestliže jste měl(a) vyrážku při užívání jiného NNRTI, může být u Vás vyšší riziko vyrážky při užívání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **na jakékoli příznaky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV (AIDS) a s oportunní infekcí v anamnéze se mohou objevit známky a příznaky zánětu z předchozí infekce brzy poté, co byla zahájena léčba HIV. Tyto příznaky jsou zřejmě způsobeny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcemi, které byly dosud přítomny bez viditelných příznaků. Jestliže si všimnete jakýchkoli příznaků infekce sdělte to, prosím, okamžitě svému lékaři.

  Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, ihned informujte svého lékaře, aby zahájil nezbytnou léčbu.

- **na problémy s kostmi.** U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může rozvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou krevního zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, záívažné poškození imunity imunosuprese a vyšší index tělesné hmotnosti mohou mezi jinými představovat jeden z mnoha rizikových faktorů rozvoje tohoto onemocnění. Příznakem osteonekrózy se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže zpozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

  Problémy s kostmi (projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou také objevit z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*). Pokud máte bolesti kostí nebo zlomeniny, informujte o tom svého lékaře.

  Tenofovir-disoproxil může také způsobit úbytek kostní hmoty. Nejvýraznější úbytek kostní hmoty byl pozorován v klinických studiích, kdy byli pacienti léčeni tenofovir-disoproxilem v kombinaci s potencovaným inhibitorem proteázy.

  Účinky tenofovir-disoproxilu na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko zlomenin u dospělých a pediatrických pacientů jsou celkově nejisté.

  Pokud víte, že trpíte osteoporózou, informujte o tom svého lékaře. U pacientů s osteoporózou je všší riziko zlomenin.

Děti a dospívající

- **Nedávejte přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dětem a dospívajícím** mladším 18 let. Použití přípravku Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil u dětí a dospívajících nebylo dosud studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Nesmíte užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan s některými léky. Tyto léky jsou uvedeny v bodu *Neužívejte přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*, na začátku bodu 2. Mezi ně patří některé běžné léčivé přípravky a některé rostlinné přípravky (včetně třezalky tečkované), které mohou vyvolat závažné interakce.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se nesmí užívat také s žádnými jinými léky, které obsahují efavirenz (pokud to nedoporučí váš lékař), emtricitabin, tenofovir-disoproxil, tenofovir alafenamid, lamivudin nebo adefovir dipivoxil.

Sdělte svému lékaři, že užíváte jiné léky, které mohou poškodit Vaše ledviny. Zde je několik příkladů:
- aminoglykosidy, vankomycin (léky proti bakteriálním infekcím)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (léky proti virovým infekcím)
- amfotericin B, pentamidin (léky proti plísňovým infekcím)
- interleukin-2 (k léčbě rakoviny)
- nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID, k léčbě bolestivých stavů kostí nebo svalů)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může vzájemně reagovat s jinými léčivými přípravky, včetně rostlinných přípravků, jako jsou výtažky z jinanu dvoulaločného. V důsledku toho se může změnit množství přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil nebo jiných léků v krvi. To může zabránit správnému působení léků nebo to může zhoršit nežádoucí účinky. V některých případech bude lékař muset upravit dávkování nebo zkontrolovat hladinu léků v krvi. **Je důležité informovat lékaře nebo lékárníka, že užíváte kterýkoli z těchto léků:**

- **Léky obsahující didanosin (proti infekci HIV):** Užívání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan s jinými antivirovými léčivými přípravky, které obsahují didanosin, může zvýšit hladinu didanosinu v krvi a může snížit počet buněk CD4. Vzácně byly hlášeny případy zánětu slinivky břišní a laktátové acidózy (nadbytek kyseliny mléčné v krvi), které někdy způsobily úmrtí, když byly současně užívány léčivé přípravky obsahující tenofovir disoproxil a didanosin. Váš lékař pečlivě zváží, zda Vás bude léčit léčivými přípravky obsahujícími tenofovir a didanosin.

- **Jiné léky užívané proti infekci HIV:** Následující inhibitory proteáz: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir nebo atazanavir posílený ritonavirem nebo sachinavir. Váš lékař může zvážit podávání alternativního léčivého přípravku nebo změnu dávkování inhibitorů proteázy. Také svému lékaři řekněte, zda užíváte maravirok.

- **Léky používané k léčbě infekcí způsobených virem hepatitidy C:** elbasvir/grazoprevir, glekaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- **Léky používané ke snížení tuků v krvi (také nazývané statiny):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může snížit množství statinů v krvi. Lékař zkontroluje hladinu cholesterolu a podle potřeby zváží změnu dávkování statinu.

- **Léky používané k léčbě křečí/záchvatů (antikonvulziva):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může snížit množství antikonvulziv v krvi. Karbamazepin může snížit množství efavirenzu v krvi, jedné ze složek přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Lékař může zvážit podávání jiného antikonvulziva.

- **Léky používané k léčbě bakteriálních infekcí,** včetně tuberkulózy a komplexu Mycobacterium avium souvisejícím s AIDS: klarithromycin, rifabutin, rifampicin. Lékař může zvážit změnu dávkování nebo podávání alternativního antibiotika. Kromě toho může rozhodnout o další dávce efavirenzu k léčbě infekce HIV.

- **Léky používané k léčení plísňových infekcí (antimykotika):** itrakonazol nebo posakonazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může snížit množství itrakonazolu nebo **posakonazolu** v krvi. Lékař může zvážit podání jiného antimykotika.

- **Léky používané k léčbě malárie:** atovachon/proguanil nebo artemether/lumefantrin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může snížit množství atovachonu/proguanilu **nebo** artemetheru/lumefantrinu ve vaší krvi.

- **Prazikvantel,** léčivý přípravek používaný k léčbě parazitárních infekcí vyvolaných červy.

- **Hormonální antikoncepce, jako je pilulka na kontrolu početí, injekční antikoncepce (například Depo-Provera) nebo antikoncepční implantát (například Implanon):** Musíte také používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz *Těhotenství a kojení*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může způsobit, že nemusí hormonální antikoncepce fungovat správně. K těhotenství došlo u žen, které užívaly přípravek efavirenz, což je součást přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, a přitom měly aplikován antikoncepční implantát, i když nebylo prokázáno, že by terapie efavirenzem mohla způsobit selhání antikoncepce.

- **Sertralin,** léčivý přípravek k léčbě deprese, protože lékař může potřebovat změnit Vaši dávku sertralinu.

- **Metamizol**, **léčivý** přípravek k léčbě bolesti a horečky.

- **Bupropion,** léčivý přípravek k léčbě deprese, nebo který vám pomáhá přestat kouřit, protože váš lékař může **potřebovat** upravit dávku bupropionu.

- **Diltiazem nebo podobné léky (nazývané blokátory kalciových kanálů):** Když začnete užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, Váš lékař může potřebovat upravit dávku **blokátorů** kalciových kanálů.

- **Léky používané pro prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů (rovněž nazývaná imunosupresiva),** jako jsou cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus. Když začnete nebo přestanete **užívat** přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, váš lékař vám bude pečlivě monitorovat hladiny imunosupresiva v plazmě a možná bude muset upravit dávkování.

- **Warfarin nebo acenokumarol** (léky používané pro snížení srážení krve): Lékař bude možná muset **upravit** dávku warfarinu nebo acenokumarolu.

- **Výtažky z jinanu dvoulaločného** (*Gingko biloba*, rostlinný přípravek).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ženy nemají otěhotnět během léčby přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a 12 týdnů po ní. Lékař Vás může požádat o provedení těhotenského testu, aby se ujistil, že nejste těhotná, dříve než zahájíte léčbu přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Pokud byste mohla otěhotnět během užívání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, musíte používat spolehlivou formu bariérové antikoncepce (například kondom) s jinými metodami antikoncepce včetně perorální antikoncepce (pilulky) nebo jiné hormonální antikoncepce (například implantáty, injekce). Efavirenz, jedna z léčivých látek přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, může zůstávat v krvi určitou dobu po ukončení léčby. Proto máte dále pokračovat v dodržování antikoncepčních opatření, popsaných výše, po dobu 12 týdnů po ukončení užívání přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Informujte svého lékaře okamžitě, jestliže jste těhotná nebo zamýšlíte otěhotnět. Jestliže jste těhotná, smíte užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, pouze pokud se Vy a Váš lékař rozhodnete, že je to nezbytně nutné.

U plodů zvířat a u dětí žen léčených efavirenzem během těhotenství byly pozorovány závažné vrozené defekty.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

Nekojte během léčby přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
Mateřským mlékem se mohou přenést složky přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a mohou vážně ublížit Vašemu dítěti.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve se svým lékařem**.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může způsobit závrať, zhoršenou koncentraci a ospalost. Pokud zpozorujete tyto účinky, neřiďte a nepoužívejte jakékoli nástroje nebo stroje.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje sodík a laktózu
Tento léčivý přípravek obsahuje 7,5 mg disiřičitanu sodného v jedné tabletě, který může vzácně způsobit těžké alergické reakce a bronchospasmus. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Jedna tableta také obsahuje 105,5 mg laktózy. Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:
Jedna tableta každý den, užívaná ústy. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se má užívat nalačno (obvykle jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle) nejlépe před spaním. Některé nežádoucí účinky (například závrať, ospalost) mohou být díky tomu méně nepříjemné. Tabletu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan spolkněte celou a zapijte vodou.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan se musí užívat každý den.

Jestliže se lékař rozhodne vysadit jednu ze složek přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, můžete dostat efavirenz, emtricitabin anebo tenofovir disoproxil samostatně nebo s jinými léčivými přípravky k léčbě infekce HIV.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, než jste měl(a)
Jestliže si omylem vezmete příliš mnoho tablet přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, existuje riziko, že se dostaví možné nežádoucí účinky tohoto přípravku (viz část 4, *Možné nežádoucí účinky*). Kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší pohotovost a požádejte je o radu. Balení s tabletami vezměte s sebou, abyste dokázal(a) snadno popsat, co jste si vzal(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Je důležité, abyste nevynechal(a) dávku přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Jestliže vynecháte dávku přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (v rozmezí 12 hodin běžného užívání), vezměte ji co nejdříve a potom si vezměte svou další dávku v obvyklém čase.

Jestliže už je téměř čas pro další dávku (méně než 12 hodin), vynechanou dávku neužívejte. Počkejte s další dávkou do jejího pravidelného času. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže vyzvracíte tabletu (do 1 hodiny po užití přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan), měl(a) byste užít další tabletu. Nečekejte do doby, kdy si máte vzít další dávku. Nemusíte užívat další tabletu, pokud Vám bylo špatně více než 1 hodinu po užití přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Nepřestávejte užívat přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez domluvy s lékařem. Vysazení přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan může závažným způsobem ovlivnit Vaši reakci na další léčbu. Je-li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vysazena, poraďte se s lékařem dříve, než opět začnete užívat tablety Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Lékař může zvážit podávání samostatných složek přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, jestliže máte problémy nebo potřebujete upravit dávkování.

Když Vám dochází zásoba přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, požádejte o další svého lékaře nebo lékárníka. To je velmi důležité, protože množství virů se může zvyšovat, i když se lék vysadí jen na krátkou dobu. Pak se může stát, že se onemocnění bude hůře léčit.

Jestliže máte infekci HIV a zároveň hepatitidu B, je obzvlášť důležité nepřerušovat léčbu přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez předchozí domluvy s lékařem. Někteří pacienti měli krevní testy nebo symptomy naznačující, že se jejich hepatitida zhoršila po vysazení emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu (dvou ze tří složek přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Pokud léčbu přípravkem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan přerušíte, může vám lékař doporučit obnovení léčby hepatitidy B. Měl(a) byste požadovat krevní testy pro kontrolu funkce jater po dobu 4 měsíců po ukončení léčby U některých pacientů se závažnějším onemocněním jater nebo cirhózou není přerušení léčby doporučeno, protože by mohlo vést ke zhoršení hepatitidy, která může být život ohrožující.

Oznamte svému lékaři okamžitě všechny nové nebo nezvyklé příznaky po vysazení léčby, zejména příznaky, které spojujete s hepatitidou B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Laktátová acidóza** (nadměrné množství kyseliny mléčné v krvi) je vzácný (může postihovat až1 z 1 000 pacientů), ale závažný nežádoucí účinek, který může ohrožovat život. Následující nežádoucí účinky mohou být příznaky laktátové acidózy:
    - hluboké rychlé dýchání
    - únava
    - pocit nas zvracení (nauzea), zvracení a bolest břicha.

Pokud se domníváte, že máte laktátovou acidózu, okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Další možné závažné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou postihnout 1 ze 100 pacientů):

- alergické reakce (hypersenzitivita), které mohou vést k těžké kožní reakci (Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, viz bod 2)
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- zlostné chování, sebevražedné myšlenky, podivné myšlenky, paranoia (nadměrná podezřívavost), neschopnost jasně přemýšlet, změny nálady, vidění nebo slyšení věcí, které reálně neexistují (halucinace), sebevražedné pokusy, změna osobnosti (psychóza), katatonie (stav, při němž je pacient po určitou dobu strnulý a neschopen komunikovat)
- bolest břicha způsobená zánětem slinivky
- zapomnětlivost, zmatenost, záchvaty (křeče), nesouvislá řeč, tremor (třes)
- žluté zbarvení kůženebo očního bělma, svědění nebo bolest břicha (žaludku) způsobená zánětem jater
- poškození ledvinových kanálků

Psychiatrické nežádoucí účinky kromě účinků uvedených výše zahrnují přeludy (falešné představy), neurózu. Někteří pacienti spáchali sebevraždu. Tyto problémy mají tendenci vyskytovat se častěji u pacientů s anamnézou duševního onemocnění. Vždy uvědomte svého lékaře, jestliže budete mít tyto příznaky.

Nežádoucí účinky na játra: Jestliže jste se zároveň nakazil(a) virem hepatitidy B, může u Vás dojít ke zhoršení hepatitidy po přerušení léčby (viz bod 3).

Následující nežádoucí účinky jsou **vzácné** (mohou postihnout 1 z 1 000 pacientů):

- selhání funkce jater, v některých případech končící úmrtím nebo transplantací. K většině případů došlo u pacientů, kteří již prodělali jaterní onemocnění, ale byla hlášena i u pacientů bez stávajícího jaterního onemocnění
- zánět ledvin, nadměrné močení a pocit žízně

- bolest zad způsobená ledvinovými potížemi, včetně selhání funkce ledvin. Lékař může provést krevní testy na kontrolu, zda Vaše ledviny fungují správně
- měknutí kostí (s bolestmi kostí a někdy mající za následek zlomeniny kostí), ke kterému může dojít následkem poškození buněk ledvinových kanálků
- hromadění tuku v játrech

Pokud se domníváte, že máte kterýkoliv z těchto závažných nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Nejčastější nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- závrať, bolest hlavy, průjem, pocit na zvracení (nauzea), zvracení
- vyrážky (zahrnující červené skvrny nebo skvrnky někdy s puchýři a otokem kůže), které mohou být projevem alergické reakce
- pocit slabosti

Testy mohou také ukázat:
- snížení hladiny fosfátů v krvi
- zvýšenou hladinu kreatinkinázy v krvi, která může vést ke svalové bolesti a slabosti

Následující nežádoucí účinky jsou **časté** (mohou postihnout 1 z 10 pacientů)

- alergické reakce
- narušení koordinace a rovnováhy
- obavy nebo deprese
- poruchy spánku, abnormální sny, obtížná koncentrace, ospalost
- bolest, bolest břicha
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemným pocitům po jídle, nadýmání, nadměrný odchod střevních plynů (flatulence)
- ztráta chuti k jídlu
- únava,
- svědění
- změny zbarvení kůže včetně ztmavnutí kůže ve skvrnách, začínající často na rukou a chodidlech

Testy mohou také ukázat:
- malý počet bílých krvinek (snížení počtu bílých krvinek může zvýšit náchylnost k infekci)
- potíže s játry a slinivkou
- zvýšené hladiny mastných kyselin (triacyglycerolů), bilirubinu nebo cukru v krvi

Další možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou postihnout 1 ze 100 pacientů):

- rozpad svalů, bolesti svalů nebo svalová slabost
- anémie (nízký počet červených krvinek)
- pocit točení nebo závrať (vertigo), ušní šelest (tinitus)
- rozmazané vidění
- zimnice
- růst prsů u mužů
- snížená sexuální touha
- rudnutí

- sucho v ústech
- zvýšená chuť k jídlu

Testy mohou také prokázat:
- pokles hladiny draslíku v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- nález bílkoviny v moči
- zvýšenou hladinu cholesterolu v krvi

K rozpadu svalů, měknutí kostí (s bolestmi kostí a někdy mající za následek zlomeniny kostí), bolesti svalů, svalové slabosti a snížení hladiny draslíku nebo fosfátu v krvi může dojít v důsledku poškození buněk ledvinových kanálků.

Následující nežádoucí účinky jsou **vzácné** (mohou postihnout 1 z 1 000 pacientů)

- svědivá vyrážka způsobená reakcí na sluneční světlo

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na balení za EXP.
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Lahvička po 30 tabletách: Napište datum, kdy byla lahvička otevřena na štítek anebo krabičku do příslušné oblasti. Po prvním otevření použijte do 60 dnů.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje

- Léčivými látkami jsou efavirenzum, emtricitabinum a tenofovirum disoproxilum. Jedna potahovaná tableta přípravku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje efavirenzum 600 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (ve formě tenofoviri disoproxili maleas).
- Pomocnými látkami v potahované tabletě jsou sodná sůl kroskarmelosy, hyprolóza, částečně substituovaná hyprolóza, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulosa, bezvodý oxid křemičitý, disiřičitan sodný (E223), monohydrát laktosy a červený oxid železitý (E172).
- Tento léčivý přípravek obsahuje disiřičitan sodný (E223) a laktózu. Viz bod 2.
- Pomocnými látkami v potahové vrstvě tablety jsou žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), makrogol, polyvinylalkohol, mastek a oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vypadá a co obsahuje toto balení
Potahované tablety Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jsou růžové potahované tablety ve tvaru tobolky na jedné straně je vytlačeno „M“ a na druhé straně „TME“.

Tento přípravek je k dispozici v plastových lahvičkách obsahujících vysoušedlo označené nápisem „DO NOT EAT“ (Nejezte) a 30 nebo 90 potahovaných tablet a ve vícenásobných baleních s 90 potahovanými tabletami ve 3 lahvičkách po 30 porahovaných tabletách.

Tento přípravek je k dispozici v blistrových baleních obsahujících 30 a 90 tablet a v perforovaných blistrových baleních s jednotkovou dávkou obsahujících 30 × 1 a 90 × 1 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Lietuva
BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

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

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

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

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

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

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu.