

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține metabisulfid de sodiu 7,5 mg și lactoză monohidrat 105,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare roz, în formă de capsulă, biconvex, cu margine teșită, dimensiune de aproximativ 21 mm x 11 mm, marcat cu „M” pe o față și cu „TME” pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este o combinație cu doză fixă de efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil. Este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, care prezintă supresie virologică prin tratamentul antiretroviral combinat administrat în prezent, cu valori ale ARN HIV-1 < 50 copii/ml, pentru o durată mai mare de trei luni. Înainte de inițierea primului lor regim de tratament antiretroviral, pacienții nu trebuie să fi prezentat eșec virologic la niciun tratament antiretroviral anterior și trebuie să fie cunoscut că nu au prezentat tulpini virale cu mutații ce conferă rezistență semnificativă la oricare dintre cele trei componente conținute în Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Demonstrarea beneficiului tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil se bazează în principal pe datele obținute pe o durată de 48 de săptămâni dintr-un studiu clinic în care pacienți cu supresie virologică stabilă printr-un tratament antiretroviral combinat au schimbat acest tratament cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 5.1). În prezent nu sunt disponibile date din studii clinice efectuate cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienți netratați anterior sau la pacienți intens pretratați.

Nu sunt disponibile date care să susțină tratamentul combinat cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și alte medicamente antiretrovirale.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie început de către un medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

## Doze

### *Adulți*

Doza recomandată de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este de un comprimat, administrat oral, o dată pe zi.

Dacă un pacient omite o doză de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în decurs de până la 12 ore față de ora la care este administrată de obicei, pacientul trebuie să ia cât mai repede posibil doza de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan și apoi să revină la orarul normal de dozare. Dacă un pacient omite o doză de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în interval de peste 12 ore și este aproape de momentul de administrare a următoarei doze, acesta trebuie să nu mai ia doza omisă și să continue pur și simplu cu orarul obișnuit de dozare.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 1 oră de la administrarea unui comprimat de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, trebuie luat alt comprimat. Dacă pacientul prezintă vărsături după mai mult de 1 oră de la administrarea unui comprimat de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, nu este necesar să ia altă doză.

Se recomandă ca Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan să fie administrat în condiții de repaus alimentar, deoarece alimentele pot crește expunerea la efavirenz și pot duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8). În scopul îmbunătățirii toleranței la efavirenz în ceea ce privește reacțiile adverse asupra sistemului nervos, se recomandă administrarea seara la culcare (vezi pct. 4.8).

Se anticipează că expunerea la tenofovir (ASC) va fi cu aproximativ 30% mai mică ca urmare a administrării de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în condiții de repaus alimentar, comparativ cu administrarea împreună cu alimente a componentului individual tenofovir disoproxil (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind interpretarea clinică a scăderii expunerii din punct de vedere farmacocinetic. La pacienții cu supresie virologică, este de așteptat ca semnificația clinică a acestei reduceri să fie limitată (vezi pct. 5.1).

Dacă este indicată întreruperea tratamentului cu una dintre componentele Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan sau dacă este necesară modificarea dozei, sunt disponibile medicamente separate conținând efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil. Vă rugăm să consultați Rezumatele caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Dacă tratamentul cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este întrerupt, trebuie luat în considerare timpul lung de înjumătățire al efavirenzului (vezi pct. 5.2) și timpii lungi de înjumătățire intracelulară ai tenofovirului și emtricitabinei. Din cauza variabilității între pacienți a acestor parametri și preocupării în ceea ce privește dezvoltarea rezistenței, trebuie consultate ghidurile de tratament HIV, de asemenea luând în considerare motivul întreruperii tratamentului.

### *Ajustarea dozei*

Dacă Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este administrat în asociere cu rifampicină la pacienții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, o doză suplimentară de efavirenz de 200 mg/zi (800 mg în total) poate fi luată în considerare (vezi pct. 4.5).

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârșnici*

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie să fie administrat cu precauție vârstnicilor (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență renală*

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan nu este recomandat pentru pacienții cu afecțiuni renale moderate sau grave (clearance-ul creatininei (ClCr) < 50 ml/min). Pacienții cu insuficiență

renală moderată sau severă necesită ajustarea intervalelor între dozele de emtricitabină și tenofovir disoproxil, care nu poate fi obținută utilizând comprimatul combinat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica efavirenzului/emtricitabinei/tenofovir disoproxilului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții cu afecțiuni hepatice ușoare (Clasa A Child-Pugh-Turcotte (CPT)) pot fi tratați cu dozele uzuale de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Pacienții trebuie urmăriți cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse, în special cele referitoare la simptomele de la nivelul sistemului nervos determinate de efavirenz (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În cazul întreruperii tratamentului cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, pentru a detecta apariția agravării hepatitei (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2).

#### Mod de administrare

Comprimatele de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie înghițite întregi cu apă, o dată pe zi.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (Clasa C CPT) (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimozidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină). Competiția acestora cu efavirenz pentru izoenzima (CYP) 3A4 a citocromului P450 care ar putea duce la inhibarea metabolizării, cu potențial de reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (de exemplu aritmii cardiace, sedare prelungită sau deprimare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu elbasvir/grazoprevir din cauza scăderilor semnificative preconizate ale concentrațiilor plasmatiche de elbasvir și grazoprevir. Acest efect este cauzat de inducerea CYP3A4 sau gp-P de către efavirenz și poate provoca neutralizarea efectului terapeutic al elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu voriconazol. Efavirenz scade semnificativ concentrațiile plasmatiche ale voriconazolului, în timp ce voriconazolul crește de asemenea semnificativ concentrațiile plasmatiche ale efavirenzului. Deoarece Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este o combinație cu doză fixă, doza de efavirenz nu poate fi modificată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamentele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatiche și de diminuare a efectelor clinice ale efavirenzului (vezi pct. 4.5).

Administrarea la pacienți cu:

- antecedente familiale de deces subit sau de prelungire congenitală a intervalului QTc pe electrocardiografe sau orice altă afecțiune clinică despre care se știe că prelungeste intervalul QTc.
- antecedente de aritmii cardiace simptomatice sau cu bradicardie relevantă clinic sau cu insuficiență cardiacă congestivă însoțită de fracție de ejeție a ventriculului stâng scăzută.
- tulburări severe ale echilibrului electrolitic, de exemplu, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Administrarea concomitentă de medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc (proaritmice).

Aceste medicamente includ:

- medicamente antiaritmice de clasa IA și III,
- medicamente neuroleptice, antidepressive,
- anumite antibiotice, inclusiv unele medicamente din următoarele clase: macrolide, fluorochinolone, medicamente antifungice cu imidazol și triazol,
- anumite antihistaminice nesedative (terfenadină, astemizol),
- cisapridă,
- flecainidă,
- anumite medicamente antimalarice,
- metadonă (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Administrarea în asociere cu alte medicamente

Fiind o combinație fixă, efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente conținând aceleași substanțe active, emtricitabină sau tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente care conțin efavirenz decât în măsura în care este necesar pentru ajustarea dozei, de exemplu cu rifampicină (vezi pct. 4.2). Din cauza asemănărilor cu emtricitabina, efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în asociere cu alți analogi de citidină, cum este lamivudina (vezi pct. 4.5). Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil sau cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă.

Nu este recomandată administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu didanozină (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, deoarece se preconizează că concentrațiile plasmatiche ale velpatasvirului și voxilaprevirului vor scădea în urma administrării concomitente cu efavirenz, conducând la un efect terapeutic scăzut al sofosbuvirului/velpatasvirului sau sofosbuvirului/velpatasvirului/voxilaprevirului (vezi pct. 4.5).

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea administrării de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de Ginkgo biloba (vezi pct. 4.5).

##### Trecerea de la un regim antiretroviral pe bază de inhibitor de protează (IP)

Informațiile disponibile în momentul de față indică faptul că la pacienții tratați cu un regim antiretroviral pe bază de IP, trecerea la tratamentul cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil poate conduce la o scădere a răspunsului la tratament (vezi pct. 5.1). Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru încărcătura virală și reacțiile adverse, deoarece profilul de siguranță al efavirenz este diferit de cel al inhibitorilor de protează.

##### Infecții oportuniste

Pacienții tratați cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil sau urmează alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

## Efectul alimentelor

Administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil împreună cu alimente poate crește expunerea la efavirenz (vezi pct. 5.2) și poate duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil să fie administrat în condiții de repaus alimentar, de preferat seara la culcare.

## Boală hepatică

Proprietățile farmacocinetice, siguranța și eficacitatea efavirenzului/emtricitabinei/tenofovirus disoproxilului nu au fost stabilite la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente semnificative (vezi pct. 5.2). Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) și nu se recomandă pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Deoarece efavirenz este metabolizat în principal prin intermediul sistemului CYP, administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară trebuie făcută cu precauție. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse ale efavirenzului, mai ales în ceea ce privește simptomele la nivelul sistemului nervos. Trebuie efectuate periodic investigații de laborator pentru a evalua afecțiunea hepatică (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de agravare a afecțiunii hepatice sau în cazul creșterii persistente a valorilor crescute ale transaminazelor serice de mai mult de 5 ori limita superioară a valorilor normale, beneficiul continuării tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie evaluat în funcție de riscurile potențiale de toxicitate hepatică semnificativă. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.8).

La pacienții care sunt tratați cu alte medicamente care pot determina toxicitate hepatică este recomandată, de asemenea, monitorizarea enzimelor hepatice.

### *Evenimente hepatice*

În timpul supravegherii după punerea pe piață a medicamentului au apărut, de asemenea, raportări de insuficiență hepatică la pacienți la care nu au prezentat anterior boli hepatice sau alți factori de risc identificabili (vezi pct. 4.8). Monitorizarea enzimelor hepatice trebuie avută în vedere pentru toți pacienții indiferent de prezența în antecedente a disfuncțiilor hepatice sau a altor factori de risc.

### *Pacienți cu HIV și infecție concomitentă cu virusul hepatitic B (VHB) sau C (VHC)*

Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un TARC prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe și potențial letale la nivel hepatic.

Medicii trebuie să consulte recomandările curente de tratament ale infecției cu HIV pentru conduita terapeutică optimă a infecției cu HIV la pacienții cu infecție concomitentă cu VHB.

În cazul administrării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatita B sau C, vă rugăm să consultați și Rezumatele caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

Siguranța și eficacitatea efavirenzului/emtricitabinei/tenofovirus disoproxilului nu au fost studiate în tratamentul infecției cronice cu VHB. Emtricitabina și tenofovirus administrate separat și în asociere au demonstrat activitate împotriva VHB în studii farmacodinamice (vezi pct. 5.1). Experiența clinică limitată sugerează că emtricitabina și tenofovir disoproxilul au activitate anti-VHB când sunt utilizate într-un regim de tratament antiretroviral combinat pentru tratarea infecției cu HIV. Întreruperea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și VHB care au întrerupt tratamentul cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin patru luni după întreruperea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Dacă este

cazul, reluarea tratamentului anti-hepatitic B poate fi justificată. La pacienții cu afecțiune hepatică în stadiu avansat sau ciroză, nu este recomandată întreruperea tratamentului deoarece agravările hepatitei în perioada post-terapeutică pot duce la decompensare hepatică.

### Prelungirea intervalului QTc

La utilizarea efavirenz s-a observat prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.5 și 5.1). Pentru pacienții expuși unui risc crescut de torsadă a vârfurilor sau cărora li se administrează medicamente cu risc cunoscut de torsadă a vârfurilor, luați în considerare alternative la administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.

### Simptome psihice

La pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat reacții adverse psihice. Se pare că pacienții cu antecedente de boli psihice prezintă risc mai mare de reacții adverse psihice grave. În mod special, depresia severă a fost mult mai frecventă la pacienții cu depresie în antecedente. După punerea pe piață a medicamentului au existat raportări de depresie severă, deces prin suicid, iluzii și comportament de tip psihotic și catatonie. Pacienții trebuie atenționați ca, în cazul în care prezintă simptome precum depresie severă, psihoză sau ideeație suicidară, să contacteze imediat medicul, pentru ca acesta să evalueze dacă simptomele pot fi legate de utilizarea efavirenzului și dacă este așa, să stabilească dacă riscurile continuării tratamentului sunt mai mari decât beneficiile aduse de continuarea lui (vezi pct. 4.8).

### Simptome la nivelul sistemului nervos

În studiile clinice, la pacienții care primesc efavirenz 600 mg zilnic au fost raportate frecvent ca reacții adverse simptome incluzând, dar nelimitându-se la: amețeli, insomnie, somnolență, tulburări ale stării de concentrare și vise anormale. Amețelile au fost, de asemenea, observate în studii clinice cu emtricitabină și tenofovir disoproxil. În studii clinice cu emtricitabină, a fost raportată cefaleea (vezi pct. 4.8). Simptomele la nivelul sistemului nervos asociate cu administrarea efavirenzului debutează, de obicei, în primele una sau două zile de tratament și se remit, în general, după primele două până la patru săptămâni de tratament. Pacienții trebuie informați că dacă apar, aceste simptome frecvente se vor ameliora cel mai probabil odată cu continuarea tratamentului și nu anunță instalarea consecutivă a niciunuia dintre simptomele psihice, mai puțin frecvente.

### Convulsii

S-au observat convulsii la pacienții tratați cu efavirenz, în general în prezența unor antecedente medicale cunoscute de convulsii. Pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente anticonvulsivante metabolizate primar la nivelul ficatului, cum ar fi fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul, pot necesita monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale acestora. Într-un studiu de interacțiune a medicamentelor, concentrațiile plasmatiche de carbamazepină au scăzut atunci când carbamazepina a fost administrată în asociere cu efavirenz (vezi pct. 4.5). Orice pacient cu antecedente de convulsii trebuie tratat cu precauție.

### Insuficiență renală

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandat pentru pacienții cu afecțiuni renale moderate sau grave (clearance-ul creatininei < 50 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă necesită ajustarea dozelor de emtricitabină și tenofovir disoproxil, care nu poate fi obținută utilizând comprimatul combinat (vezi pct. 4.2 și 5.2). Utilizarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil ar trebui evitată în asociere cu sau după utilizarea recentă a unui medicament nefrototoxic. Dacă utilizarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu agenți nefrotoxici (de exemplu, aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir, interleukină-2) este inevitabilă, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal (vezi pct. 4.5).

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută după inițierea tratamentului cu doze mari sau repetate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și cu factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se administrează efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil concomitent cu un AINS, funcția renală trebuie monitorizată în mod adecvat.

În cursul utilizării clinice de tenofovir disoproxil, a fost raportată apariția insuficienței renale, disfuncției renale, a concentrațiilor crescute de creatinină, a hipofosfatemiei și a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

În cazul tuturor pacienților, înainte de inițierea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, se recomandă calcularea clearance-ului creatininei, precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și fosfatul seric) după două până la patru săptămâni de tratament, după trei luni de tratament și, ulterior, la interval de trei până la șase luni, la pacienții fără factori de risc renal. La pacienții cu antecedente de disfuncție renală sau care prezintă risc de disfuncție renală, este necesară o monitorizare mai frecventă a funcției renale.

În cazul pacienților cărora li se administrează efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, dacă valoarea fosfatului seric este  $< 1,5$  mg/dl ( $0,48$  mmol/l) sau clearance-ul creatininei scade la  $< 50$  ml/min, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, incluzând analiza concentrațiilor de glucoză și potasiu din sânge și a glucozei din urină (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). Deoarece efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil este un medicament combinat, iar intervalul dintre dozele componentelor individuale nu poate fi modificat, tratamentul cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie întrerupt la pacienții cu un clearance al creatininei  $< 50$  ml/min sau cu valori scăzute ale fosfatului seric de  $< 1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l). Trebuie luată, de asemenea, în considerare întreruperea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în cazul declinului progresiv al funcției renale atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză. Dacă este indicată întreruperea tratamentului cu una dintre componentele efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil sau dacă este necesară modificarea dozei, sunt disponibile medicamente separate conținând efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil.

#### Efecte asupra oaselor

Tulburările osoase, cum ar fi osteomalacia, care se pot manifesta sub formă de dureri osoase persistente sau agravante și care pot contribui ocazional la apariția fracturilor, pot fi asociate cu tubulopatia renală proximală indusă de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.8).

Tenofovir disoproxilul poate cauza, de asemenea, o reducere a densității minerale osoase (DMO). La pacienții infectați cu HIV, într-un studiu clinic controlat, cu durata de 144 de săptămâni (GS-99-903), care a comparat administrarea de tenofovir disoproxil cu administrarea de stavudină în asociere cu lamivudină și efavirenz la pacienții adulți care nu mai fuseseră tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost observate mici reduceri ale DMO la nivelul șoldului și coloanei vertebrale în ambele grupuri de tratament. Reducerea DMO la nivelul coloanei vertebrale și modificările biomarkerilor osoși față de momentul inițial au fost semnificativ mai mari în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil la 144 de săptămâni. Reducerea DMO la nivelul șoldului a fost semnificativ mai mare în acest grup până la 96 săptămâni. Cu toate acestea, nu s-a constatat un risc crescut de fracturi sau dovezi ale unor anomalii osoase clinic relevante după 144 săptămâni în acest studiu.

În cadrul altor studii (prospective și transversale), cele mai importante scăderi ale DMO au fost observate la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil ca parte a unei scheme de tratament care conține un inhibitor de protează potențat. În ansamblu, având în vedere tulburările osoase asociate cu tenofovir disoproxilul și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, pentru pacienții cu osteoporoză care prezintă un risc crescut de apariție a fracturilor trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative.

Dacă sunt suspectate sau detectate anomalii osoase, atunci pacientul trebuie să primească consult de specialitate.



## Reacții cutanate

S-au raportat erupții cutanate de intensitate ușoară până la moderată cu componentele individuale ale medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Erupțiile cutanate asociate cu administrarea componentei efavirenz au dispărut de regulă fără întreruperea tratamentului. Antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi pot îmbunătăți tolerabilitatea și grăbi rezoluția erupției cutanate. La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat erupții cutanate în formă gravă însoțite de vezicule, descumare umedă sau ulcerații (vezi pct. 4.8). Frecvența eritemului polimorf sau a sindromului Stevens-Johnson a fost de aproximativ 0,1%. Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă erupții cutanate în formă gravă asociate cu vezicule, descumare, afectarea mucoaselor sau febră. Experiența în ceea ce privește administrarea de efavirenz pacienților care au întrerupt tratamentul cu alte medicamente antiretrovirale din clasa inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) este limitată. Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată pacienților care au avut o reacție cutanată ce le-a pus viața în pericol (de exemplu, sindromul Stevens-Johnson) în timpul administrării unui INNRT.

## Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

## Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

## Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

## Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

## Pacienți cu infecție HIV-1 cu mutații

Administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienții care prezintă infecție cu HIV-1 cu mutația K65R, M184V/I sau K103N (vezi pct. 4.1 și 5.1).

## Vârstnici

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani. În cazul pacienților vârstnici este mult mai posibil să apară o diminuare a funcției hepatice sau renale, de aceea este necesară precauție atunci când pacienții vârstnici sunt tratați cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2).

## Excipienți

Acest medicament conține 7,5 mg de metabisulfid de sodiu pe doză, care poate provoca rar reacții severe de hipersensibilitate și bronhospasm.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu“.

Acest medicament conține 105,5 mg de lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan conține efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil, orice interacțiuni care au fost identificate cu aceste medicamente luate individual pot fi prezente utilizându-se Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan. Au fost efectuate studii privind interacțiunile cu aceste medicamente numai la adulți.

Fiind o combinație fixă, efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente conținând substanțele active, emtricitabină sau tenofovir disoproxil.

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente care conțin efavirenz decât în măsura în care este necesar pentru ajustarea dozei, de exemplu cu rifampicină (vezi pct. 4.2). Din cauza asemănărilor cu emtricitabina, efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în asociere cu alți analogi de citidină, cum este lamivudina.

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil sau cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă.

Efavirenz este un inductor *in vivo* al izoenzimelor CYP3A4, CYP2B6 și UGT1A1. Compușii care sunt substraturi ale acestor izoenzime pot avea concentrații plasmatice scăzute atunci când sunt administrate în asociere cu efavirenz. Efavirenz poate fi un inductor al izoenzimelor CYP2C19 și CYP2C9; cu toate acestea, s-a observat și inhibiția *in vitro*, iar efectul net al administrării în asociere cu substraturile acestor izoenzime nu este clar (vezi pct. 5.2).

Administrarea asociată de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și metamizol, care este un inductor al enzimelor responsabile cu metabolizarea, printre care CYP2B6 și CYP3A4, poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatice de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, cu

potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil sunt administrate concomitent; trebuie monitorizate răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatice ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.

Expunerea la efavirenz poate fi sporită la administrarea împreună cu medicamente (de exemplu, ritonavir) sau alimente (de exemplu, suc de grepfrut) care inhibă activitatea izoenzimelor CYP3A4 sau a CYP2B6. Medicamentele sau preparatele din plante (de exemplu, extracte de Ginkgo biloba și sunătoare) care induc aceste izoenzime pot duce la concentrații plasmatice scăzute de efavirenz. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de sunătoare (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de Ginkgo biloba (vezi pct. 4.4).

Studiile *in vitro* și studiile clinice de farmacocinetică privind interacțiunile au arătat că potențialul asupra interacțiunilor mediate pe calea CYP, implicând emtricitabină și tenofovir disoproxil cu alte medicamente, este scăzut.

#### Interacțiunea cu testele privind canabinoizii

Efavirenz nu se leagă de receptorii pentru canabinoizi. La unele analize de detectare efectuate la subiecții neinfecțați și la subiecții infectați cu HIV la care s-a administrat efavirenz s-au obținut rezultate fals pozitive la testul de urină pentru detectarea canabinoizilor. În astfel de cazuri sunt recomandate teste pentru confirmare efectuate printr-o metodă mai specifică, cum ar fi gaz cromatografia cuplată spectrometria de masă.

#### Contraindicații ale administrării concomitente

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrat împreună cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimozidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu, ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) deoarece inhibarea metabolismului lor poate duce la reacții adverse grave, cu potențial letal (vezi pct. 4.3).

*Elbasvir/grazoprevir*: Administrarea asociată de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și elbasvir/grazoprevir este contraindicată deoarece poate duce la neutralizarea răspunsului virusologic la elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.3 și Tabelul 1).

*Voriconazol*: Administrarea asociată de efavirenz și voriconazol la doze standard este contraindicată. Deoarece efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil este o combinație cu doză fixă, doza de efavirenz nu poate fi modificată; de aceea, voriconazol și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrate în asociere (vezi pct. 4.3 și Tabelul 1).

*Sunătoare (Hypericum perforatum)*: Administrarea asociată de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și sunătoare sau preparate care conțin sunătoare este contraindicată. Concentrațiile plasmatice de efavirenz pot fi reduse prin administrarea concomitentă de sunătoare, din cauza inducției enzimelor responsabile cu metabolizarea medicamentului și/sau a proteinelor de transport de către sunătoare. Dacă pacientului i se administrează deja sunătoare, tratamentul cu sunătoare trebuie întrerupt și se verifică încărcătura virală și, dacă este posibil, concentrația de efavirenz. Concentrațiile de efavirenz pot crește în momentul întreruperii administrării sunătoarei. Efectul de inducție al sunătoarei poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni de la încetarea tratamentului (vezi pct. 4.3).

*Medicamente care prelungesc intervalul QTc*: efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil este contraindicat pentru utilizarea concomitentă cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc și care pot duce la apariția torsadelor de vârfuri, cum sunt: medicamentele antiaritmice de clasele IA și III, medicamentele neuroleptice și antidepressive, inclusiv unele medicamente din următoarele clase: macrolide, fluorochinolone, medicamente antifungice cu imidazol și triazol, anumite antihistaminice nesedative, cisapridă, flecainidă, anumite medicamente antimalarice și metadonă (vezi pct. 4.3).

### Administrare concomitentă nerecomandată

*Atazanavir/ritonavir*: Nu sunt disponibile date suficiente pentru a face recomandări privind dozajul atazanavir/ritonavir în asociere cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. De aceea, administrarea asociată de atazanavir/ritonavir și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată (vezi Tabelul 1).

*Didanozină*: Administrarea asociată de didanozină și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată (vezi Tabelul 1).

*Sofosbuvir/velpatasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*: Administrarea asociată de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și Tabelul 1).

*Praziquantel*: Administrarea în asociere a efavirenz cu praziquantel nu este recomandată din cauza scăderii semnificative a concentrațiilor plasmatice ale praziquantelului, cu riscul de eșec terapeutic din cauza creșterii metabolizării hepatice de către efavirenz. În cazul în care este necesară asocierea, poate fi luată în considerare o doză crescută de praziquantel.

*Medicamente eliminate pe cale renală*: Deoarece emtricitabina și tenofovirusul sunt eliminate în principal prin rinichi, administrarea asociată de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și medicamente care afectează funcția renală sau concurează pentru secreția tubulară activă (de exemplu cidofovir) pot crește concentrațiile serice ale emtricitabinei, tenofovirusului și/sau medicamentelor administrate în asociere.

Utilizarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil ar trebui evitată în asociere cu sau după utilizarea recentă a unui medicament nefrototoxic. Câteva exemple includ, dar nu sunt limitate la: aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir, interleukină-2 (vezi pct. 4.4).

### Alte interacțiuni

Interacțiunile între efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil sau componenta(e) individuală(e) a(le) acestuia și alte medicamente sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, de două ori pe zi prin „b.i.d.”, o dată pe zi prin „q.d.” și o dată la fiecare 8 ore prin „q8h”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% sunt prezentate în paranteze.

**Tabelul 1: Interacțiuni între efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil sau componentele individuale ale acestuia și alte medicamente**

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTIINFECȚIOASE</b>		
<b>Antivirale pentru HIV</b>		
<b>Inhibitori de protează</b>		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% (↓ 42 până la ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 până la ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 până la ↑ 10) Administrarea asociată de atazanavir/ritonavir și tenofovir duce la creșterea expunerii la tenofovir. Concentrațiile mai mari de tenofovir pot amplifica reacțiile adverse asociate cu tenofovir, inclusiv afecțiunile renale.	Administrarea asociată de atazanavir/ritonavir și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., toate administrate împreună cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔* (↓ 9% până la ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 până la ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 până la ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., toate administrate împreună cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔*/** (↓ 10% până la ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5% până la ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 până la ↑ 49) (inducție CYP3A4). * Atunci când este comparat cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi seara fără efavirenz. Această scădere a C <sub>min</sub> de atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficienței atazanavirului. ** Pe baza comparației istorice. Administrarea concomitentă de efavirenz și atazanavir/ritonavir nu este recomandată.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)  * Mai redus decât dozele recomandate; sunt estimate rezultate similare la dozele recomandate.	Darunavir: ASC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (inducție CYP3A4) Efavirenz: ASC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (inhibare CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi poate duce la o C <sub>min</sub> suboptimă de darunavir. Dacă efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil se va utiliza în asociere cu darunavir/ritonavir, trebuie utilizată schema de administrare de 600/100 mg de
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.)  * Mai redus decât doza recomandată	Darunavir: ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	darunavir/ritonavir de două ori pe zi. Darunavir/ritonavir trebuie să fie utilizat cu precauție în asociere cu
Darunavir/ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată. Pe baza căilor de eliminare diferite, nu este așteptată nicio interacțiune.	efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Vezi rândul de mai jos privind ritonavirul. Monitorizarea funcției renale poate fi indicată, în special în cazul pacienților cu afecțiuni subiacente sistemice sau renale, sau al pacienților cărora li se administrează medicamente nefrotoxice.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă din punct de vedere clinic.	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	fosamprenavir/ritonavir pot fi administrate concomitent fără
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	ajustarea dozelor. Vezi rândul de mai jos privind ritonavirul.

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Indinavir: ASC: ↓ 31% (↓ 8 până la ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% O reducere similară a expunerilor la indinavir a fost observată atunci când indinavir 1 000 mg q8h a fost administrat cu efavirenz 600 mg q.d. (inducție CYP3A4). Pentru administrarea asociată a efavirenzului cu o doză mică de ritonavir în combinație cu un inhibitor de protează, vezi punctul de mai jos despre ritonavir.	Nu sunt disponibile date suficiente pentru a face recomandări privind dozajul indinavirului în asociere cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. De vreme ce nu a fost stabilită semnificația clinică a scăderii concentrațiilor de indinavir, la alegerea unui regim terapeutic care conține atât efavirenz, un component al medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, cât și indinavir, trebuie luată în considerare magnitudinea interacțiunii farmacocinetice observate.
Indinavir/Emtricitabină (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 la ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 la ↑ 66) Concentrațiile mai mari de tenofovir pot amplifica reacțiile adverse asociate cu tenofovir, inclusiv afecțiunile renale.	Nu sunt disponibile date suficiente pentru a face recomandări privind dozajul lopinavirului/ritonavirului în asociere cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Administrarea asociată de lopinavir/ritonavir și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată.

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Lopinavir/ritonavir capsule moi sau soluție orală/Efavirenz	Scăderi substanțiale ale expunerii la lopinavir, necesitând ajustarea dozei de lopinavir/ritonavir. Atunci când combinația lopinavir/ritonavir, 533/133 mg (capsule moi) s-a administrat de două ori pe zi în asociere cu efavirenz și doi INRT, s-au determinat valori ale concentrației plasmatice ale lopinavirului similare cu cele obținute în cazul combinației lopinavir/ritonavir (capsule moi), 400/100 mg administrat de două ori pe zi fără efavirenz (date anamnestice).	
Lopinavir/ritonavir comprimate/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Concentrații de lopinavir: ↓ 30%-40%  Concentrațiile de lopinavir: similare celor de lopinavir/ritonavir 400/100 mg administrat de două ori pe zi fără efavirenz. Ajustarea dozei de lopinavir/ritonavir este necesară atunci când este administrat cu efavirenz. Pentru administrarea asociată a efavirenzului cu o doză mică de ritonavir în combinație cu un inhibitor de protează, vezi punctul de mai jos despre ritonavir.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	



<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: ASC dimineța: ↑ 18% (↑ 6 până la ↑ 33) ASC seara: ↔ C <sub>max</sub> dimineța: ↑ 24% (↑ 12 până la ↑ 38) C <sub>max</sub> seara: ↔ C <sub>min</sub> dimineța: ↑ 42% (↑ 9 până la ↑ 86) C <sub>min</sub> seara: ↑ 24% (↑ 3 până la ↑ 50) Efavirenz: ASC: ↑ 21% (↑ 10 până la ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 până la ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 până la ↑ 46) (inhibarea metabolismului oxidativ mediat de CYP) Când efavirenz a fost administrat împreună cu ritonavir 500 mg sau 600 mg de două ori pe zi, asocierea nu a fost bine tolerată (au apărut, de exemplu, amețeli, greață, parestezii și creșteri ale enzimelor hepatice). Nu sunt disponibile date suficiente referitoare la tolerabilitatea asocierii efavirenzului cu o doză mică de ritonavir (100 mg o dată sau de două ori pe zi).	Administrarea asociată de ritonavir în doze de 600 mg și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată. La utilizarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil cu ritonavir în doză scăzută, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii incidenței reacțiilor adverse asociate efavirenzului, din cauza unei posibile interacțiuni farmacodinamice.
Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Pentru administrarea asociată a efavirenzului cu o doză mică de ritonavir în combinație cu un inhibitor de protează, vezi punctul de mai sus despre ritonavir.	Nu sunt disponibile date suficiente pentru a face recomandări privind dozajul saquinavirului/ritonavirului în asociere cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Administrarea asociată de saquinavir/ritonavir și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic atunci când tenofovir disoproxilul a fost administrat concomitent cu saquinavir potențat de ritonavir.	Utilizarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu saquinavir ca unic inhibitor de protează nu este recomandată.

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>Antagonist CCR5</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: ASC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 până la ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 până la ↓ 62) Concentrații de efavirenz nemăsurate, nu se așteaptă niciun efect.	Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul care conține maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: ASC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Concentrații de tenofovir nemăsurate, nu se așteaptă niciun efect.	
Maraviroc/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>Inhibitor al transferului catenar mediat de integrază</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doză unică/–)	Raltegravir: ASC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (inducție UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și raltegravir pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./–)	Raltegravir: ASC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (mecanism de interacțiune necunoscut) Tenofovir: ASC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

<p><b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b></p>	<p><b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b></p> <p><b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b></p> <p><b>(mecanism)</b></p>	<p><b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p><b>INRT și INNRT</b></p>		
<p>INRT/Efavirenz</p>	<p>Nu au fost efectuate studii cu privire la interacțiunile specifice între efavirenz și INRT, alții decât lamivudină, zidovudină și tenofovir disoproxil. Nu au fost observate și nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic deoarece INRT sunt metabolizați pe o cale diferită de efavirenz și este puțin probabil să intre în competiție pentru aceleași enzime metabolice sau căi de eliminare.</p>	<p>Din cauza similarității dintre lamivudină și emtricitabină, o componentă a medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie să fie administrat concomitent cu lamivudină (vezi pct. 4.4).</p>
<p>INNRT/Efavirenz</p>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p>	<p>Deoarece utilizarea a doi INNRT nu a demonstrat beneficii privind eficacitatea și siguranța, administrarea concomitentă de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și a unui alt INNRT nu este recomandată.</p>
<p>Didanozină/Tenofovir disoproxil</p>	<p>Administrarea asociată de tenofovir disoproxil și didanozină determină creșterea cu 40%-60% a expunerii sistemice la didanozină.</p>	<p>Administrarea asociată de didanozină și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată.</p>
<p>Didanozină/Efavirenz</p>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p>	

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Didanozină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	<p>Expunerea sistemică crescută la didanozină poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală.</p> <p>Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active).</p> <p>Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV-1.</p>
<b>Antivirale pentru hepatita C</b>		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir:            ASC: ↓ 54%            C<sub>max</sub>: ↓ 45%            (inducere CYP3A4 sau gp-P-gp – efect asupra elbasvir)</p> <p>Grazoprevir:            ASC: ↓ 83%            C<sub>max</sub>: ↓ 87%            (inducere CYP3A4 sau gp-P-gp - efect asupra grazoprevir)</p> <p>Efavirenz:            ASC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Administrarea concomitentă de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și elbasvir/grazoprevir este contraindicată deoarece poate duce la neutralizarea răspunsului virusologic la elbasvir/grazoprevir. Această neutralizare este cauzată de scăderi semnificative a concentrațiilor plasmatice de elbasvir/grazoprevir, provocată de inducerea CYP3A4 sau gp-P. Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului al elbasvir/grazoprevir pentru mai multe detalii.</p>

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<i>Se preconizează:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și efavirenz, o componentă din efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, poate reduce semnificativ concentrațiile plasmatiche ale glecaprevirului și pibrentasvirului, conducând la reducerea efectului terapeutic. Administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată. Consultați informațiile de prescriere pentru glecaprevir/pibrentasvir pentru mai multe informații.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: ASC: ↓ 34% (↓ 41 până la ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 până la ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 până la ↑ 24) Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>1</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 98% (↑ 77 până la ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 până la ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 până la ↑ 197)	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxilul, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 până la ↑ 67) GS-331007 <sup>1</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir : ASC: ↓ 53% (↓ 61 până la ↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 până la ↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 până la ↓ 48) Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 81% (↑ 68 până la ↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 până la ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 până la ↑ 143)	Se preconizează că administrarea asociată de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir va scădea concentrațiile plasmatice ale velpatasvirului sau voxilaprevirului. Administrarea asociată de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	Interacțiunea a fost studiată numai cu sofosbuvir/velpatasvir.  Se așteaptă: Voxilaprevir: ↓	

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 până la ↑ 10) GS-331007 <sup>1</sup> : ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 până la ↑ 16) Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 până la ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și sofosbuvir pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
<b>Antibiotice</b>		
Claritromicină/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Claritromicină: ASC: ↓ 39% (↓ 30 până la ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 până la ↓ 35) Claritromicină 14-hidroximetabolit: ASC: ↑ 34% (↑ 18 până la ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 până la ↑ 69) Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 până la ↑ 19) (inducție CYP3A4) Erupții cutanate au fost prezente la 46% din voluntarii neinfecțati tratați cu efavirenz și claritromicină.	Semnificația clinică a acestor modificări ale concentrațiilor plasmatice ale claritromicinei nu este cunoscută. Trebuie avute în vedere alternative pentru înlocuirea claritromicinei (de exemplu azitromicină). Alte antibiotice macrolide, cum este eritromicina, nu au fost studiate în asociere cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.
Claritromicină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Claritromicină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>Antimicobacteriene</b>		
Rifabutină/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutină: ASC: ↓ 38% (↓ 28 până la ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 până la ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 până la ↓ 56) Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 până la ↑ 1) (inducție CYP3A4)	Doza zilnică de rifabutină trebuie crescută cu 50% atunci când aceasta se administrează în asociere cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Doza de rifabutină poate fi dublată în regimurile în care rifabutină este administrată de 2 sau de 3 ori pe săptămână în asociere cu
Rifabutină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Efectul clinic al acestei
Rifabutină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	ajustări a dozei nu a fost evaluat în mod adecvat. Tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic individual trebuie să fie luate în considerare atunci când se efectuează o ajustare a dozei (vezi pct. 5.2).
Rifampicină/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: ASC: ↓ 26% (↓ 15 până la ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 până la ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 până la ↓ 46) (inducție CYP3A4 și CYP2B6)	Atunci când efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil este administrat cu rifampicină la pacienții cu greutatea de 50 kg sau mai mult, un supliment de 200 mg/zi
Rifampicină/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	(800 mg în total) de efavirenz poate asigura o expunere similară cu cea a unei doze zilnice de efavirenz de 600 mg atunci când este administrată fără rifampicină. Efectul clinic al acestei ajustări a dozei nu a fost evaluat în mod
Rifampicină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	adecvat. Tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic individual trebuie să fie luate în considerare atunci când se efectuează o ajustare a dozei (vezi pct. 5.2). În cazul administrării asociate cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, nu se recomandă ajustarea dozei de rifampicină.



Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>Antifungice</b>		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: ASC: ↓ 39% (↓ 21 până la ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 până la ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 până la ↓ 58) (scăderea concentrațiilor de itraconazol: inducție CYP3A4) Hidroxi-itraconazol: ASC: ↓ 37% (↓ 14 până la ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 până la ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 până la ↓ 60) Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Deoarece nu poate fi făcută nicio recomandare de dozaj pentru itraconazol, atunci când este asociat cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, trebuie luat în considerare un tratament antifungic alternativ.
Itraconazol/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Itraconazol/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: ASC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (inducție UDP-G)	Utilizarea concomitentă de posaconazol și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul.
Posaconazol/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Posaconazol/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: ASC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: ASC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (inhibare competitivă a metabolismului oxidativ) Administrarea asociată de efavirenz și voriconazol la doze standard este contraindicată (vezi pct. 4.3).	Deoarece efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil este o combinație cu doză fixă, doza de efavirenz nu poate fi modificată; de aceea, voriconazol și efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrate în asociere.
Voriconazol/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Voriconazol/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>Antimalarice</b>		
Artemeter/Lumefantrină/Efavirenz (comprimat de 20/120 mg, 6 doze de câte 4 comprimate fiecare pe parcursul a 3 zile/600 mg q.d.)	Artemeter: ASC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihidroartemisinină (metabolit activ): ASC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantrină: ASC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: ASC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (inducție CYP3A4)	Deoarece concentrațiile scăzute de artemeter, dihidroartemisinină sau lumefantrină pot duce la scăderea eficacității antimalaricelor, se recomandă prudență atunci când se administrează comprimate de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și artemeter/lumefantrină în același timp.
Artemeter/Lumefantrină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Artemeter/Lumefantrină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Atovaquonă și clorhidrat de proguanil/Efavirenz (250/100 mg doză unică/600 mg q.d.)	Atovaquonă: ASC: ↓ 75% (↓ 62 până la ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 până la ↓ 61) Proguanil: ASC: ↓ 43% (↓ 7 până la ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Administrarea concomitentă de atovaquonă/proguanil cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie evitată.
Atovaquonă și clorhidrat deproguanil/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Atovaquonă și clorhidrat de proguanil/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Carbamazepină/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepină: ASC: ↓ 27% (↓ 20 până la ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 până la ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 până la ↓ 44) Efavirenz: ASC: ↓ 36% (↓ 32 până la ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 până la ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 până la ↓ 53) (scăderea concentrațiilor de carbamazepină: inducție CYP3A4; scăderea concentrațiilor de efavirenz: inducție CYP3A4 și CYP2B6) Administrarea asociată a unor doze mai mari, fie de efavirenz, fie de carbamazepină nu a fost studiată.	Nu poate fi făcută nicio recomandare de dozaj privind administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu carbamazepină. Trebuie luat în considerare un tratament alternativ anticonvulsivant. Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei trebuie monitorizate periodic.
Carbamazepină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Carbamazepină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Fenitoină, Fenobarbital și alte anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP	Interacțiunea nu a fost studiată cu efavirenz, emtricitabină sau tenofovir disoproxil. La administrarea efavirenzului, există un potențial pentru reducerea sau creșterea concentrațiilor plasmatice ale enitoinei, fenobarbitalului sau altor anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP.	La administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil concomitent cu un anticonvulsivant care este substrat al izoenzimelor CYP, concentrațiile anticonvulsivantelor trebuie controlate prin monitorizări periodice.
Acid valproic/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii efavirenzului. Datele limitate sugerează faptul că nu există niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii acidului valproic.	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și acidul valproic pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru controlul crizelor convulsive.
Acid valproic/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Acid valproic/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Vigabatrină/Efavirenz Gabapentină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic, deoarece vigabatrina și gabapentina sunt eliminate exclusiv nemodificate în urină și este puțin probabil să concureze pentru aceleași enzime metabolice și căi de eliminare ca și efavirenz.	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și vigabatrină sau gabapentină pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Vigabatrină/Emtricitabină Gabapentină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Vigabatrină/Tenofovir disoproxil Gabapentină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
Warfarină/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatiche și efectele warfarinei sau ale acenocumarolului sunt potențial diminuate sau intensificate de efavirenz.	Ajustarea dozei de warfarină sau acenocumarol poate fi necesară când este administrată concomitent cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.
<b>ANTIDEPRESIVE</b>		
<b>Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)</b>		
Sertralină/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralină: ASC: ↓ 39% (↓ 27 până la ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 până la ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 până la ↓ 58) Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 până la ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (inducție CYP3A4)	La administrarea concomitentă cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, creșterile dozei de sertralină trebuie realizate în funcție de răspunsul clinic.
Sertralină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Sertralină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Paroxetină/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir și paroxetină pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Paroxetină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Paroxetină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Fluoxetină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Deoarece fluoxetina prezintă un profil metabolic similar cu paroxetina, adică un efect inhibitor puternic asupra CYP2D6, este de așteptat, de asemenea, o lipsă a interacțiunii în cazul fluoxetinei.	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir și fluoxetină pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Fluoxetină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Fluoxetină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
<b>Inhibitor al reabsorbției norepinefrinei și dopaminei</b>		
Bupropionă/Efavirenz [150 mg doză unică (eliberare susținută)/600 mg q.d.]	Bupropionă: ASC: ↓ 55% (↓ 48 până la ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 până la ↓ 47) Hidroxibupropionă: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 până la ↑ 80) (inducție CYP2B6)	Creșterea dozei de bupropionă trebuie efectuată în funcție de răspunsul clinic, dar doza maximă recomandată de bupropionă nu trebuie depășită. Pentru efavirenz nu este necesară ajustarea dozei.
Bupropionă/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Bupropionă/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE</b>		
<b>Blocante ale canalelor de calciu</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: ASC: ↓ 69% (↓ 55 până la ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 până la ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 până la ↓ 75) Desacetildiltiazem: ASC: ↓ 75% (↓ 59 până la ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 până la ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 până la ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: ASC: ↓ 37% (↓ 17 până la ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 până la ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 până la ↓ 52) Efavirenz: ASC: ↑ 11% (↑ 5 până la ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 până la ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 până la ↑ 26) (inducție CYP3A4) Creșterea parametrilor farmacocinetici ai efavirenzului nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.	Ajustarea dozei de diltiazem în cazul administrării concomitente cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Verapamil, Felodipină, Nifedipină și Nicardipină	Interacțiunea nu a fost studiată cu efavirenz, emtricitabină sau tenofovir disoproxil. La administrarea efavirenzului concomitent cu un blocant al canalelor de calciu, care este substrat al enzimei CYP3A4, există un potențial pentru reducerea concentrațiilor plasmatiche ale blocantului canalelor de calciu.	Ajustarea dozei blocanților canalelor de calciu la administrarea concomitentă cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatele caracteristicilor produsului pentru blocantul canalelor de calciu).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE</b>		
<b>Inhibitori de HMG-CoA reductază</b>		
Atorvastatină/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatină: ASC: ↓ 43% (↓ 34 până la ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 până la ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 35% (↓ 13 până la ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 până la ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 4% (↓ 0 până la ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 până la ↓ 51) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 34% (↓ 21 până la ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 până la ↓ 26)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozei de atorvastatină atunci când este administrată concomitent cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atorvastatină).
Atorvastatină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Atorvastatină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Pravastatină/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatină: ASC: ↓ 40% (↓ 26 până la ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 până la ↑ 12)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozei de pravastatină atunci când este administrată concomitent cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atorvastatină).
Pravastatină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Pravastatină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile</b>  <b>(mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Simvastatină/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatină: ASC: ↓ 69% (↓ 62 până la ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 până la ↓ 79) Simvastatină acidă: ASC: ↓ 58% (↓ 39 până la ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 până la ↓ 58) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 60% (↓ 52 până la ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 până la ↓ 78) (inducție CYP3A4) Administrarea concomitentă de efavirenz cu atorvastatină, pravastatină sau simvastatină nu a afectat valorile ASC sau C <sub>max</sub> ale efavirenzului.	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozei de simvastatină atunci când este administrată concomitent cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atorvastatină).
Simvastatină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Simvastatină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Rosuvastatină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Rosuvastatina este excretată în mare parte nemodificată în fecale; prin urmare, interacțiunea cu efavirenzul nu este așteptată.	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir și rosuvastatină pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozelor.
Rosuvastatină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Rosuvastatină/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	



Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>CONTRACEPTIVE HORMONALE</b>		
Orale: Etinilestradiol+Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinilestradiol: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 până la ↓ 25) Norelgestromin (metabolit activ): ASC: ↓ 64% (↓ 62 până la ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 până la ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 până la ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit activ): ASC: ↓ 83% (↓ 79 până la ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 până la ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 până la ↓ 90) (inducție a metabolizării) Efavirenz: nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic. Semnificația clinică a acestor efecte nu este cunoscută.	Trebuie să fie folosită o metodă contraceptivă de tip barieră suplimentară contracepției hormonale (vezi pct. 4.6).
Etinilestradiol/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinilestradiol: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimat/Etinilestradiol/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

<b>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament</b>  <b>Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)</b>	<b>Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Injectabile: Acetat de depomedroxiprogesteron (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. doză unică DMPA)	În cadrul unui studiu privind interacțiunea medicamentului, desfășurat pe o perioadă de 3 luni, nu au fost observate diferențe semnificative la nivelul parametrilor farmacocinetici MPA între subiecții cărora li s-a administrat tratamentul antiretroviral conținând efavirenz și subiecții cărora nu li s-a administrat niciun tratament antiretroviral. Rezultate similare au fost descoperite de alți investitori, deși concentrațiile plasmatice de MPA au variat mai mult în al doilea studiu. În ambele studii, concentrațiile plasmatice de progesteron ale pacientelor cărora li se administrează efavirenz și DMPA au rămas scăzute, consecvent cu suprimarea ovulației.	Din cauza informațiilor limitate disponibile, trebuie utilizată o metodă contraceptivă de tip barieră în plus față de contraceptivele hormonale (vezi pct. 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
DMPA/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Implanturi: Etonogestrel/Efavirenz	Poate fi așteptată o expunere scăzută la etonogestrel (inducție CYP3A4). După punerea pe piață au existat rapoarte ocazionale de eșec contraceptiv cu etonogestrel în cazul pacientelor expuse la efavirenz.	Trebuie să fie folosită o metodă contraceptivă de tip barieră suplimentară contracepției hormonale (vezi pct. 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Etonogestrel/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Imunosupresoare metabolizate de CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Poate fi așteptată ↓ expunerii la imunosupresor (inducție CYP3A4). Nu este de anticipat ca imunosupresoarele să afecteze expunerea la efavirenz.	Pot fi necesare ajustări ale dozelor de imunosupresor. Este recomandată monitorizarea atentă a concentrațiilor de imunosupresor timp de cel puțin două săptămâni (până se ating concentrații stabile) atunci când se începe sau se întrerupe tratamentul cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.
Tacrolimus/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (0,1 mg/ kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Tenofovir disoproxil: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	
<b>OPIOIZI</b>		
Metadonă/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadonă: ASC: ↓ 52% (↓ 33 până la ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 până la ↓ 59) (inducție CYP3A4) Într-un studiu la utilizatori de droguri intravenoase, infectați cu HIV, administrarea de efavirenz concomitent cu metadonă a dus la concentrații plasmatică scăzute ale metadonei și semne de abținere la opiaceu. Doza de metadonă a fost crescută în medie cu 22% pentru a atenua simptomele sevrajului.	Administrarea concomitentă cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie evitată, din cauza riscului de prelungire a intervalului QTc (vezi pct. 4.3).
Metadonă/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadonă: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadonă/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament  Modificarea procentuală medie a ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> cu intervale de încredere 90%, dacă acestea sunt disponibile  (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Buprenorfină/naloxonă/Efavirenz	Buprenorfină: ASC: ↓ 50% Norbuprenorfină: ASC: ↓ 71% Efavirenz: Nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă din punct de vedere clinic.	În pofida scăderii expunerii la buprenorfină, niciun pacient nu a manifestat simptome de sevraj. Este posibil să nu fie necesară ajustarea dozei de buprenorfină atunci când este administrată concomitent cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.
Buprenorfină/naloxonă/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Buprenorfină/naloxonă/Tenofovir disoproxil	Interacțiunea nu a fost studiată.	

<sup>1</sup> Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvirului.

#### Studii desfășurate cu alte medicamente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic atunci când efavirenz a fost administrat în asociere cu azitromicină, cetirizină, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudină, antiacide de tip hidroxid de aluminiu/magneziu, famotidină sau fluconazol. Potențialul de interacțiune între efavirenz și alte antifungice azolice, cum este ketoconazol, nu a fost studiat.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic atunci când emtricitabina a fost administrată în asociere cu stavudină, zidovudină sau famciclovir. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic atunci când tenofovir disoproxilul a fost administrat concomitent cu emtricitabină sau ribavirină.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă (vezi informațiile de mai jos și pct. 5.3)

Sarcina trebuie evitată de femeile aflate în tratament cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze teste de sarcină înainte de inițierea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.

##### Contracepția la bărbați și femei

În timpul tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, contracepția de tip barieră trebuie întotdeauna asociată altor metode contraceptive (de exemplu, contraceptive orale sau alte contraceptive hormonale, vezi pct. 4.5). Din cauza timpului lung de înjumătățire al efavirenzului, este recomandată utilizarea măsurilor contraceptive adecvate timp de 12 săptămâni după întreruperea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.

##### Sarcina

*Efavirenz:* În raportările retrospective au existat șapte cazuri de depistări corelabile cu defecte de tub neural, inclusiv meningomielocele, toate la mame expuse la tratamente conținând efavirenz (exclusiv orice combinație de comprimate cu doză fixă de efavirenz) în primul trimestru de sarcină. Au fost raportate două cazuri suplimentare (1 prospectiv și 1 retrospectiv) incluzând evenimente care

corespund defectelor de tub neural cu comprimatul cu doză fixă care conține efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil. Nu a fost stabilită o relație cauzală între aceste evenimente și utilizarea de efavirenz, iar numărul total de gravide expuse la tratamente conținând efavirenz nu este cunoscut. Având în vedere că defectele de tub neural apar în primele 4 săptămâni ale dezvoltării fetale (perioadă la sfârșitul căreia tuburile neurale se închid), acest risc potențial poate fi valabil în cazul femeilor expuse la efavirenz în timpul primului trimestru de sarcină.

Începând din iulie 2013, Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) a primit rapoarte prospective privind 904 sarcini cu expunere în primul trimestru la tratamente conținând efavirenz, care au dus la 766 de nașteri cu nou-născut viu. A fost raportat un caz de nou-născut cu defect de tub neural, iar frecvența și distribuția altor defecte congenitale au fost similare celor observate la copii expuși la tratamente care nu conțin efavirenz, precum și cazurilor control HIV negativ. Incidența defectelor de tub neural în populația generală variază în intervalul 0,5-1 cazuri la 1000 de nașteri cu nou-născut viu.

Au fost observate malformații la fete de maimuțe cărora li s-a administrat efavirenz (vezi pct. 5.3).

*Emtricitabină și tenofovir disoproxil:* Un număr mare de date (peste 1000 sarcini expuse) provenind de la gravide, nu au indicat malformații sau efecte toxice fetale/neo-natale asociate cu emtricitabina și tenofovir disoproxilul. Studiile la animale privind emtricitabina și tenofovir disoproxilul nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil.

#### Alăptarea

S-a evidențiat că efavirenz, emtricitabina și tenofovirul se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele efavirenzului, emtricitabinei și tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor. Nu poate fi exclus un risc pentru sugari. Prin urmare, efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul efavirenzului/emtricitabinei/tenofovir disoproxilului la om. Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare ale efavirenzului, ale emtricitabinei sau ale tenofovir disoproxilului asupra fertilității.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil. Efavirenz poate determina, de asemenea, concentrare deficitară și/sau somnolență. Dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie instruiți să evite activități potențial riscante precum condusul vehiculelor sau folosirea de utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Combinarea dintre efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil a fost studiată la 460 de pacienți atât sub formă de comprimat de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, combinație în doză fixă (studiul AI266073), cât și ca componente individuale (studiul GS-01-934). Reacțiile adverse au fost în general conforme cu cele observate în studiile anterioare asupra componentelor individuale. Cele mai frecvente reacții adverse raportate considerate ca fiind probabil sau posibil asociate cu

efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienții la care tratamentul a fost administrat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni în studiul AI266073 au fost tulburări psihice (16%), tulburări ale sistemului nervos (13%) și tulburări gastro-intestinale (7%).

Au fost raportate reacții cutanate grave, precum sindromul Stevens-Johnson și eritem polimorf; reacții adverse neuropsihice (inclusiv depresie gravă, deces prin suicid, comportament psihotic, crize convulsive); evenimente hepatice severe; pancreatită și acidoză lactică (uneori letală).

Au fost raportate, de asemenea, evenimente rare de disfuncție renală, insuficiență renală și evenimente mai puțin frecvente de tubulopatie renală proximală (inclusiv sindromul Fanconi) conducând uneori la anomalități osoase (contribuind rareori la fracturi). Monitorizarea funcției renale este recomandată la pacienții tratați cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil împreună cu alimente poate spori expunerea la efavirenz și poate conduce la creșterea frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în studiul clinic și pe baza experienței după punerea pe piață a medicamentului referitor la efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și la componentele individuale ale medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în cadrul terapiei antiretrovirale combinate sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența și componenta(e) medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil cărora le sunt atribuite reacțiile adverse. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ) sau rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ).

#### *Reacții adverse asociate cu utilizarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil:*

Reacțiile adverse ce apar în urma tratamentului considerate ca fiind asociate posibil sau probabil cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, raportate în studiul AI266073 (peste 48 de săptămâni; n=203), care nu au fost asociate cu una dintre componentele individuale ale medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, includ:

- Frecvente: – anorexie
- Mai puțin frecvente: – senzație de gură uscată  
– vorbire incoerentă  
– creștere a poftei de mâncare  
– scădere a libidoului  
– mialgie

**Tabelul 2: Reacțiile adverse asociate cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil prezentate în funcție de componenta(e) medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil căreia/cărora îi/le este/sunt atribuite reacțiile adverse.**

	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabină	Tenofovir disoproxil
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>			
Frecvente		neutropenie	
Mai puțin frecvente		anemie <sup>1</sup>	

	<b>Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil</b>		
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabină</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>			
Frecvente		reacții alergice	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>			
Foarte frecvente			hipofosfatemie <sup>2</sup>
Frecvente	hipertrigliceridemie <sup>3</sup>	hiperglicemie, hipertrigliceridemie	
Mai puțin frecvente	hipercolesterolemie <sup>3</sup>		hipokaliemie <sup>2</sup>
Rare			acidoză lactică
<i>Tulburări psihice:</i>			
Frecvente	depresie (severă în 1,6%) <sup>3</sup> , anxietate <sup>3</sup> , vise anormale <sup>3</sup> , insomnie <sup>3</sup>	vise anormale, insomnie	
Mai puțin frecvente	tentativă de suicid <sup>3</sup> , ideea suicidară <sup>3</sup> , psihoză <sup>3</sup> , manie <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , halucinații <sup>3</sup> , stări euforice <sup>3</sup> , labilitate afectivă <sup>3</sup> , stare confuzională <sup>3</sup> , agresivitate <sup>3</sup> , catatonie <sup>3</sup>		
Rare	suicid <sup>3,4</sup> , delir <sup>3,4</sup> , nevroză <sup>3,4</sup>		
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>			
Foarte frecvente		cefalee	amețeală
Frecvente	tulburări de echilibru și decoordonare de origine cerebeloasă <sup>3</sup> , somnolență (2,0%) <sup>3</sup> , cefalee (5,7%) <sup>3</sup> , tulburări de atenție (3,6%) <sup>3</sup> , amețeli (8,5%) <sup>3</sup>	amețeală	cefalee
Mai puțin frecvente	convulsii <sup>3</sup> , amnezic <sup>3</sup> , tulburări de gândire <sup>3</sup> , ataxie <sup>3</sup> , tulburări de coordonare <sup>3</sup> , agitație <sup>3</sup> , tremor		
<i>Tulburări oculare:</i>			
Mai puțin frecvente	vedere încețoșată		
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>			
Mai puțin frecvente	acufene, vertij		
<i>Tulburări vasculare:</i>			
Mai puțin frecvente	bufeuri		

	<b>Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil</b>		
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabină</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>			
Foarte frecvente		diaree, greață	diaree, vărsături, greață
Frecvente	diaree, vărsături, dureri abdominale, greață	valori crescute ale amilazei, inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie	durere abdominală, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente	pancreatită		pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>			
Frecvente	valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST), valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT), valori crescute ale gamaglutamiltransferazei (GGT)	valori crescute ale AST și/sau valori crescute ale ALT, hiperbilirubinemie	valori crescute ale transaminazelor
Mai puțin frecvente	hepatită acută		
Rare	insuficiență hepatică <sup>3,4</sup>		steatoză hepatică, hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>			
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii (moderate-severe, 11,6%; (toate gradele, 18%) <sup>3</sup>		erupții cutanate tranzitorii
Frecvente	prurit	erupții cutanate veziculobuloase, erupții cutanate cu pustule, erupții maculopapulare, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, modificarea pigmentării pielii (hiperpigmentație) <sup>1</sup>	
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf <sup>3</sup> , erupții cutanate tranzitorii severe (< 1%)	angioedem <sup>4</sup>	
Rare	dermatită fotoalergică		angioedem



<b>Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil</b>			
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabină</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>			
Foarte frecvente		valori crescute ale creatinkinazei	
Mai puțin frecvente			rabdomioliză <sup>2</sup> , slăbiciune musculară <sup>2</sup>
Rare			osteomalacie (manifestată ca durere osoasă și care poate duce rareori la apariția fracturilor) <sup>2,4</sup> , miopatie <sup>2</sup>
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>			
Mai puțin frecvente			valori crescute ale creatininei, proteinurie, tubulopatie renală proximală, inclusiv sindromul Fanconi
Rare			insuficiență renală (acută și cronică), necroză tubulară acută, nefrită, (inclusiv nefrită interstițială acută) <sup>4</sup> , diabet insipid nefrogen
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>			
Mai puțin frecvente	ginecomastie		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>			
Foarte frecvente			astenie
Frecvente	fatigabilitate	dureri, astenie	

<sup>1</sup> Anemia a fost frecventă, iar cazurile de modificare a culorii pielii (hiperpigmentație) au fost foarte frecvente atunci când emtricitabina a fost administrată la pacienți copii și adolescenți.

<sup>2</sup> Această reacție adversă poate apărea ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. Nu este considerată a fi asociată cauzal cu tenofovir disoproxilului în absența acestei afecțiuni.

<sup>3</sup> Vezi punctul 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru mai multe detalii.

<sup>4</sup> Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață atât pentru efavirenz, cât și pentru emtricitabină sau tenofovir disoproxil. Categoria de frecvență a fost estimată pe baza unui calcul statistic al numărului total de pacienți tratați cu efavirenz în studiile clinice (n = 3969) sau expuși la emtricitabină în studiile clinice randomizate, controlate (n = 1563) sau expuși la tenofovir disoproxil în studiile de clinice randomizate, controlate și în programul cu acces extins (n = 7319).

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

**Erupții cutanate:** În studiile clinice cu efavirenz, erupțiile cutanate au fost de obicei de tip maculopapular, ușoare până la moderate care au apărut în primele două săptămâni ale tratamentului cu efavirenz. La majoritatea pacienților, ele au cedat în decurs de o lună în condițiile continuării tratamentului. Tratamentul cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil poate fi reluat dacă a fost întrerupt din cauza erupțiilor cutanate. La reluarea tratamentului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, se recomandă utilizarea de antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi.

*Tulburări psihice:* Pacienții cu tulburări psihice în antecedente par să prezinte un risc mai mare de reacții adverse psihice grave enumerate în coloana referitoare la efavirenz a Tabelului 2.

*Tulburări ale sistemului nervos:* Simptome la nivelul sistemului nervos sunt frecvente pentru efavirenz, una dintre componentele medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. În studiile clinice controlate asupra efavirenz, simptome la nivelul sistemului nervos de intensitate moderată până la severă au fost prezente la 19% dintre pacienți (severe 2%) și 2% dintre pacienți au întrerupt terapia din cauza unor astfel de simptome. Acestea apar de obicei în cursul primei sau celei de-a doua zile de tratament cu efavirenz și se remit în general după primele două până la patru săptămâni de tratament. Pot apărea mai frecvent în cazul în care efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil este administrat în timpul meselor, probabil din cauza concentrațiilor plasmatică crescute ale efavirenzului (vezi pct. 5.2). Administrarea la culcare pare să amelioreze tolerabilitatea față de aceste simptome (vezi pct. 4.2).

*Insuficiență hepatică cu efavirenz:* Insuficiența hepatică, inclusiv cazuri de pacienți care nu sufereau anterior de boli hepatice și care nu prezentau alți factori de risc, conform raportărilor după punerea pe piață a medicamentului, au fost uneori caracterizate printr-o evoluție fulminantă, progresând în anumite cazuri la necesitatea transplantului sau deces.

*Insuficiență renală:* Deoarece efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil poate cauza afecțiuni renale, se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4 și 4.8, Rezumat cu privire la profilul de siguranță). În general, tubulopatia renală proximală s-a remis sau s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil. Cu toate acestea, la unii pacienți, scăderea valorilor clearance-ului creatininei nu s-a remis complet, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil. Pacienții cu risc de insuficiență renală (cum sunt pacienții cu factori de risc renal la momentul inițial, boală cu HIV avansată sau pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente nefrotice) prezintă un risc crescut de recuperare incompletă a funcției renale, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

*Acidoza lactică:* Au fost raportate cazuri de acidoză lactică doar cu tenofovir disoproxil sau în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, cum ar fi pacienții cu boală hepatică severă (Clasa C CPT) (vezi pct. 4.3) sau pacienții cărora li se administrează medicamente concomitente cunoscute a produce acidoză lactică prezintă un risc crescut de a manifesta acidoză lactică severă în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv evoluție letală.

*Parametri metabolici:* În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

*Sindromul de reactivare imună:* La pacienții infectați HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii TARC, poate surveni o reacție inflamatorie la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

*Osteonecroză:* Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

În cazul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, nu sunt disponibile suficiente date privind siguranța. Nu se recomandă administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2).

## Alte grupe speciale de pacienți

*Vârstnici:* Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani. În cazul pacienților vârstnici este mult mai posibil să apară o diminuare a funcției hepatice sau renale, de aceea este necesară precauție atunci când pacienții vârstnici sunt tratați cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2).

*Pacienți cu insuficiență renală:* Deoarece tenofovir disoproxilul poate determina toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale în cazul oricărui pacienți cu insuficiență renală ușoară care sunt tratați cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

*Pacienții cu infecție concomitentă HIV/VHB sau VHC:* Numai un număr limitat de pacienți au suferit infecție concomitentă cu VHB (n = 13) sau VHC (n = 26) în studiul GS-01-934. Profilul reacțiilor adverse la efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil, la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV/VHB sau HIV/HCV a fost similar celui observat la pacienții infectați cu HIV, fără infecție concomitentă. Totuși, după cum este de așteptat la acest grup de pacienți, creșterea valorilor ASAT și ALAT s-a produs mai frecvent decât în populația generală infectată cu HIV.

*Exacerbări ale hepatitei după întreruperea tratamentului:* În cazul pacienților infectați concomitent cu HIV și cu VHB, ulterior întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.4) pot apărea probe clinice și de laborator care caracterizează hepatita.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Unii pacienți care au luat accidental 600 mg efavirenz de două ori pe zi au raportat accentuarea simptomelor nervoase. Un pacient a prezentat contracții musculare involuntare.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere a funcțiilor vitale.

Se poate administra cărbune activat pentru a favoriza eliminarea efavirenzului neabsorbit. Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozajului cu efavirenz. Deoarece efavirenz se leagă în proporție mare de proteine, este puțin probabil ca dializa să îndepărteze cantități semnificative din sânge.

Până la 30% din doza de emtricitabină și aproximativ 10% din doza de tenofovir pot fi eliminate prin hemodializă. Nu se știe dacă emtricitabina sau tenofovirusul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antiviral de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR06.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Efavirenz este un INNRT al HIV-1. Efavirenz inhibă necompetitiv reverstranscriptaza (RT) HIV-1 și nu inhibă semnificativ RT virusului 2 al imunodeficienței umane (HIV-2) sau polimerazele celulare ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  sau  $\delta$ ) ale acidului dezoxiribonucleic (ADN). Emtricitabina este un analog nucleozidic al citidinei.

Tenofovir disoproxilul este convertit *in vivo* în tenofovir, un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid) al adenozin monofosfatului.

Emtricitabina și tenofovirul sunt fosforilate de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat și, respectiv, tenofovir difosfat. Studiile *in vitro* au evidențiat că atât emtricitabina, cât și tenofovirul pot fi fosforilate complet în celule când sunt administrate concomitent. Emtricitabina trifosfat și tenofovirul difosfat inhibă competitiv reverstranscriptaza HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN.

Atât emtricitabina trifosfat, cât și tenofovirul difosfat sunt inhibitori slabi ai ADN-polimerazelor la mamifere și nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea mitocondrială *in vitro* sau *in vivo*.

### Electrofiziologie cardiacă

Efectul efavirenzului asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu în regim deschis, controlat pozitiv și cu placebo, cu 3 perioade cu secvență unică fixă și 3 schimbări ale tratamentului, privind intervalul QT la un grup de 58 subiecți sănătoși îmbogățit pentru polimorfismele CYP2B6.  $C_{max}$  medie a efavirenzului la subiecții cu genotipul CYP2B6 \*6/\*6 după administrarea dozei zilnice de 600 mg timp de 14 zile a fost de 2,25 ori mai mare față de  $C_{max}$  medie observată la subiecții cu genotipul CYP2B6 \*1/\*1. S-a observat o relație pozitivă între concentrația de efavirenz și prelungirea intervalului QTc. Pe baza relației concentrație-QTc, prelungirea medie a intervalului QTc și limita sa superioară în cadrul intervalului de încredere 90% reprezintă 8,7 ms și 11,3 ms la subiecții cu genotipul CYP2B6 \*6/\*6 după administrarea dozei zilnice de 600 mg timp de 14 zile (vezi pct. 4.5).

### Activitate antivirală *in vitro*

Efavirenzul a demonstrat activitate antivirală împotriva celor mai multe specii non-B izolate (tulpini A, AE, AG, C, D, F, G, J, și N), dar a prezentat activitate antivirală scăzută împotriva virusurilor de grup O. Emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva speciilor A, B, C, D, E, F, și G ale HIV-1. Tenofovirul a prezentat activitate antivirală împotriva speciilor A, B, C, D, E, F, G și O ale HIV-1. Atât emtricitabina, cât și tenofovirul au demonstrat activitate specifică de specie împotriva HIV-2 și activitate antivirală împotriva HVB.

În studii clinice utilizând combinații, care au evaluat activitatea antivirală *in vitro* a efavirenzului împreună cu emtricitabină, efavirenzului împreună cu tenofovir și a emtricitabinei împreună cu tenofovir, s-au observat efecte antivirale aditive până la sinergice.

### Rezistență

Rezistența la efavirenz poate fi selectată *in vitro* și determină substituția unuia sau mai multor aminoacizi în RT HIV-1, inclusiv L100I, V108I, V179D și Y181C. K103N a fost cea mai frecvent observată substituție în RT în cazul tulpinilor izolate de la pacienți care au prezentat un rebound semnificativ al încărcăturii virale în timpul studiilor clinice cu efavirenz. De asemenea, au fost observate substituții la RT în pozițiile 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 sau 225, dar acestea au o frecvență mai redusă și de cele mai multe ori apar doar în combinație cu K103N. Profilurile rezistenței încrucișate la efavirenz, nevirapină și delavirdină au demonstrat *in vitro* că substituția K103N conferă pierderea sensibilității la toți cei trei INNRT.

Potențialul rezistenței încrucișate între efavirenz și INNRT este redus din cauza situsurilor de legare diferite de la nivelul structurilor țintă și al mecanismului de acțiune diferit. Potențialul de apariție a rezistenței încrucișate între efavirenz și IP este redus din cauza faptului că sunt implicate enzime țintă diferite.

Rezistența la emtricitabină sau tenofovir a fost observată *in vitro* și la unii pacienți infectați cu HIV-1 datorită dezvoltării unei substituții M184V sau M184I în RT la emtricitabină sau a unei substituții K65R în RT cu tenofovir disoproxil. Virusurile rezistente la emtricitabină cu mutația M184V/I au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir disoproxil și zidovudină. Mutația K65R poate fi, de asemenea, selectată de

abacavir sau didanozină, având ca rezultat o sensibilitate scăzută la aceste medicamente, precum și la lamivudină, emtricitabină și tenofovir disoproxil. Administrarea de tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă mutația K65R. Atât mutația K65R, cât și mutația M184V/I rămân total sensibile la efavirenz. În plus, tenofovir disoproxilul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul RT HIV-1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, lamivudină și tenofovir.

Pacienții cu HIV-1 exprimând trei sau mai multe mutații asociate analogilor timidinei (MAT) care au inclus o substituție M41L sau L210W în RT, au indicat o sensibilitate scăzută la tenofovir disoproxil.

*Rezistență in vivo (pacienți fără tratament prealabil antiretroviral):* Într-un studiu clinic randomizat, deschis, cu durata de 144 săptămâni (GS-01-934) la pacienții la care nu s-a administrat în prealabil tratament antiretroviral, care au fost tratați cu efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil prescrise individual (sau efavirenz și o combinație fixă de emtricitabină și tenofovir disoproxil din săptămâna 96 până în săptămâna 144) analizele pentru genotip s-au efectuat pe izolate HIV-1 plasmatice recoltate de la toți pacienții care au avut un ARN HIV > 400 copii/ml în săptămâna 144 sau de la cei la care tratamentul a fost întrerupt prematur (vezi punctul referitor la *Experiență clinică*). Din săptămâna 144:

- Mutația M184V/I dezvoltată în 2/19 (10,5%) dintre izolatele analizate de la pacienții din grupul efavirenz + emtricitabină + tenofovir disoproxil și în 10/29 (34,5%) dintre izolatele analizate de la pacienții din grupul efavirenz + lamivudină/zidovudină (valoarea  $p < 0,05$ , testul exact Fisher comparând grupul emtricitabină + tenofovir disoproxil cu grupul lamivudină/zidovudină la toți subiecții).
- Niciun virus analizat nu a conținut mutația K65R sau K70E.
- Rezistența genotipică la efavirenz, predominant mutația K103N, a apărut la virus la 13/19 (68%) dintre pacienții din grupul efavirenz + emtricitabină + tenofovir disoproxil și la virus la 21/29 (72%) pacienți din grupul efavirenz + lamivudină/zidovudină. Un rezumat al apariției mutațiilor de rezistență este prezentat în Tabelul 3.

**Tabelul 3: Dezvoltarea rezistenței în studiul clinic GS-01-934 până în săptămâna 144**

	Efavirenz + emtricitabină + tenofovir disoproxil (N=244)		Efavirenz + lamivudină/zidovudină (N=243)	
Analiza rezistenței în săptămâna 144		19		31
Genotipuri tratate	19	(100%)	29	(100%)
Rezistență la efavirenz <sup>1</sup>	13	(68%)	21	
K103N	8	(42%)	18*	(72%)
K101E	3	(16%)	3	(62%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(10%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(14%)
V108I	1	(5%)	1	(7%)
P225H	0	(68%)	2	(3%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
MAT <sup>2</sup>	0		2	(7%)

\* Valoarea  $p < 0,05$ , testul exact al lui Fisher comparând grupul efavirenz + emtricitabină + tenofovir disoproxil cu grupul efavirenz + lamivudină/zidovudină la toți pacienții.

<sup>1</sup> Alte mutații rezistente la efavirenz incluzând A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) și M230L (n=1).

<sup>2</sup> Mutații asociate analogilor timidinei incluzând D67N (n=1) și K70R (n=1).

În studiul deschis de fază extinsă GS-01-934, în care pacienților li s-a administrat efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil pe nemâncate, s-au observat 3 cazuri suplimentare de rezistență. Toți cei 3 subiecți au primit o doză fixă în asociere cu lamivudină și zidovudină și efavirenz timp de 144 săptămâni și apoi au trecut la efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil. Doi subiecți cu

recidivă virală confirmată au dezvoltat rezistență la INNRT asociată substituțiilor la efavirenz, inclusiv la substituțiile de revers transcriptază K103N, V106V/I/M și Y188Y/C în săptămâna 240 (96 de săptămâni cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil) și săptămâna 204 (60 de săptămâni cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil). Un al treilea subiect prezenta o rezistență preexistentă la INNRT asociată substituțiilor la efavirenz și rezistență la emtricitabină, asociată substituției revers transcriptazei M184V, la intrarea în faza extinsă cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și a prezentat răspuns viral suboptim, dezvoltând substituțiile K65K/R, S68N și K70K/E asociate rezistenței la INNRT în săptămâna 180 (36 de săptămâni cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil).

Pentru informații suplimentare referitoare la rezistența *in vivo* cu aceste medicamente, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru componentele sale individuale.

### Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic (GS-01-934) randomizat, deschis, cu durata de 144 săptămâni, pacienții infectați cu HIV-1 cărora nu li s-a administrat anterior tratament antiretroviral, au fost tratați fie cu efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil o dată pe zi, fie cu o combinație fixă de lamivudină și zidovudină administrată de două ori pe zi împreună cu efavirenz o dată pe zi (vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru acest medicament). Pacienților care au finalizat 144 săptămâni de tratament în fiecare braț de tratament al studiului clinic GS-01-934 li s-a sugerat opțiunea de a continua într-o fază extinsă, deschisă, a studiului cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, administrat în condiții de repaus alimentar. Sunt disponibile date de la 286 pacienți care au trecut la efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil: 160 primiseră anterior efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil, iar 126 primiseră anterior lamivudină/zidovudină și efavirenz. Ratele ridicate de supresie virală s-au menținut la subiecții din ambele grupe inițiale de tratament cărora li s-a administrat atunci efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în faza extinsă, deschisă a studiului. După 96 de săptămâni de tratament cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil, concentrațiile plasmatice de ARN HIV-1 au rămas < 50 de exemplare/ml la 82% dintre pacienți și < 400 de exemplare/ml la 85% dintre pacienți (analiza intenției de tratament (ITT), lipsă=eșec).

Studiul AI266073 a fost un studiu clinic cu durata de 48 săptămâni, randomizat, deschis, la pacienți infectați cu HIV, care a comparat eficacitatea administrării de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și a tratamentului antiretroviral constând în cel puțin doi inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de reverstranscriptază (INNRT) cu un inhibitor de protează sau un inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază dar nu a unui regim care să conțină toate componentele medicamentului efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil). Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil a fost administrat în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 4.2). Pacienții nu au prezentat niciodată eșec virologic la un tratament antiretroviral anterior, nu au prezentat mutații HIV-1 ce conferă rezistență la oricare dintre cele trei componente conținute în efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și au prezentat supresie virologică timp de cel puțin trei luni la momentul inițial. Pacienții, fie au schimbat tratamentul inițial administrându-li-se ulterior efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (N=203), fie au continuat regimul de tratament antiretroviral original (N=97). Datele de pe durata a patruzeci și opt de săptămâni au arătat că niveluri crescute ale supresiei virologice, comparabile cu regimul de tratament original, au fost menținute la pacienții care au fost randomizați să li se administreze ulterior efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (vezi Tabelul 4).

**Tabelul 4: Date de eficacitate la 48 săptămâni din studiul clinic AI266073 în care efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil a fost administrat la pacienți cu supresie virologică printr-un tratament antiretroviral combinat**

	Grup de tratament		
Obiectiv	Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (N=203) n/N (%)	Rămași la regimul de tratament inițial (N=97) n/N (%)	Diferența între efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și regimul de tratament original (ÎI 95%)
<b>pacienți cu ARN HIV-1 &lt; 50 copii/ml</b>			
RVP (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% la 25,6%)
M=Exclus	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% la 6,7%)
M=Eșec	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% la 9,3%)
LOCF modificată	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% la 2,7%)
<b>pacienți cu ARN HIV-1 &lt; 200 copii/ml</b>			
RVP (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% la 2,2%)
M=Exclus	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% la 4,2%)
M=Eșec	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% la 7,9%)

RVP (KM): Răspuns virologic pur evaluat utilizând metoda Kaplan Meier (KM)

M: Lipsă

LOCF modificată: Analiză post-hoc în care pacienții cu eșec virologic sau care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse au fost considerați eșecuri; pentru celelalte cazuri de renunțare la tratament, s-a aplicat metoda LOCF (ultima observație extrapolată).

În momentul analizei separate a celor două grupuri, ratele de răspuns în grupul care includea pacienți tratați anterior cu IP au fost numeric mai mici pentru pacienții trecuți la tratamentul cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil [92,4% versus 94,0% pentru RVP (analiză de sensibilitate) pentru pacienții tratați cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și respectiv SBR (rămași la schema terapeutică inițială)]; o diferență (ÎI 95%) de -1,6% (-10,0%, 6,7%). În grupul care includea pacienți tratați anterior cu INNRT, ratele de răspuns au fost de 98,9% versus 97,4% pentru pacienții tratați cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil și respectiv SBR; o diferență (ÎI 95%) de 1,4% (-4,0%, 6,9%).

O tendință similară a fost observată în urma unei analize de subgrup a pacienților tratați anterior, având la momentul inițial ARN HIV-1 < 75 copii/ml în cadrul unui studiu retrospectiv de cohortă (date colectate pe durata a 20 de luni, vezi Tabelul 5).

**Tabelul 5: Menținerea răspunsului virologic pur (metoda Kaplan Meier% (Eroare standard) [Î 95%]) la săptămâna 48 pentru pacienți tratați anterior având la momentul inițial ARN HIV-1 < 75 copii/ml, cărora li s-a schimbat tratamentul pe efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil conform schemei de tratament antiretroviral anterior (baza de date cu pacienți Kaiser Permanente)**

<b>Componente anterioare efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (N=299)</b>	<b>Schemă de tratament anterior pe bază de INNRT (N=104)</b>	<b>Schemă de tratament anterior pe bază de IP (N=34)</b>
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

În prezent nu sunt disponibile date din studii clinice efectuate cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienți netratați anterior sau la pacienți intens pretratați.

Nu există experiență clinică privind administrarea de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienți care au prezentat eșec virologic la un regim de tratament antiretroviral de primă linie sau în combinație cu alți agenți antiretrovirali.

#### Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB

Experiența clinică limitată la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB sugerează că administrarea de emtricitabină sau tenofovir disoproxil în tratamentul antiretroviral combinat pentru controlul infecției cu HIV determină, de asemenea, o reducere a nivelului ADN VHB (o reducere de 3 log<sub>10</sub> sau de, respectiv, 4 până la 5 log<sub>10</sub>) (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Formele farmaceutice separate de efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil au fost utilizate pentru a determina farmacocinetica efavirenzului, emtricitabinei și tenofovir disoproxilului, administrate separat la pacienți infectați cu HIV. Bioechivalența unui comprimat filmat de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil cu un comprimat filmat de efavirenz 600 mg plus o capsulă de emtricitabină 200 mg plus un comprimat filmat de tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu 300 mg de tenofovir disoproxil) administrate împreună, a fost stabilită după administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar, în studiul clinic GS-US-177-0105 (vezi Tabelul 6).



**Tabelul 6: Rezumatul datelor farmacocinetice din studiul clinic GS-US-177-0105**

Parametri	Efavirenz (n=45)			Emtricitabină (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Test	Referință	GMR (%) (Î 90%)	Test	Referință	GMR (%) (Î 90%)	Test	Referință	GMR (%) (Î 90%)
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
<b>ASC<sub>0-sfârșit</sub></b> <b>(ng•oră/ml)</b>	125623,6 (25,7)	132795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10682,6 (18,1)	10874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
<b>ASC<sub>inf</sub></b> <b>(ng•oră/ml)</b>	146074,9 (33,1)	155518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10854,9 (17,9)	11054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
<b>T<sub>½</sub></b> <b>(ore)</b>	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: comprimatul combinație în doză fixă administrat în doză unică în condiții de repaus alimentar.

Referință: comprimat de efavirenz 600 mg, capsulă de emtricitabină 200 mg și comprimat de tenofovir disoproxil 300 mg administrate în doză unică în condiții de repaus alimentar.

Valorile pentru Test și Referință sunt medii (% coeficient de variație) GMR.

GMR: raport de medii geometrice prin metoda celor mai mici pătrate, Î=interval de încredere

### Absorbție

La pacienți infectați cu HIV, concentrațiile plasmatice maxime de efavirenz au fost atinse la 5 ore, iar concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost atinse în 6 până la 7 zile. La 35 pacienți la care s-a administrat efavirenz 600 mg o dată pe zi, concentrația plasmatică maximă (C<sub>max</sub>) la starea de echilibru a fost de 12,9 ± 3,7 μM (29%) [media ± abatere standard (D.S.) (coeficient de variație (% C.V.))], C<sub>min</sub> la starea de echilibru a fost de 5,6 ± 3,2 μM (57%), iar ASC a fost de 184 ± 73 μM•oră (40%).

Emtricitabina este absorbită rapid, concentrațiile plasmatice maxime atingându-se la 1 până la 2 ore de la administrarea dozei. După administrarea orală a unor doze multiple de emtricitabină la 20 pacienți infectați cu HIV, C<sub>max</sub> la starea de echilibru a fost de 1,8 ± 0,7 μg/ml (media ± D.S.) (39% C.V.), C<sub>min</sub> la starea de echilibru a fost de 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%), iar ASC a fost de 10,0 ± 3,1 μg•oră/ml (31%) într-uninterval de dozare de 24 ore.

După administrarea orală a unei doze unice de 245 mg de tenofovir disoproxil la pacienți infectați cu HIV-1 în condiții de repaus alimentar, concentrațiile maxime de tenofovir au fost atinse într-o oră, iar valorile C<sub>max</sub> și ASC (media ± D.S.) (% C.V.) au fost de 296 ± 90 ng/ml (30%) și, respectiv, 2287 ± 685 ng•oră/ml (30%). Biodisponibilitatea orală a tenofovirului din tenofovir disoproxil, în condiții de repaus alimentar, a fost de aproximativ 25%.

### *Efectul alimentelor*

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu a fost evaluat în prezența alimentelor.

Administrarea capsulelor de efavirenz cu o masă cu conținut ridicat de grăsimi a crescut valorile medii ale ASC și C<sub>max</sub> ale efavirenzului cu 28% și, respectiv, 79%, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar, administrarea de tenofovir disoproxil și emtricitabină împreună cu o masă bogată în grăsimi sau cu o masă ușoară, a crescut valorile medii ale ASC ale tenofovirului cu 43,6% și, respectiv, 40,5% și C<sub>max</sub> ale tenofovirului cu 16% și, respectiv, 13,5%, fără să fie afectate expunerile la emtricitabină.

Se recomandă ca efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil să fie administrat în condiții de repaus alimentar, deoarece alimentele pot crește expunerea la efavirenz și pot duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Se anticipează că expunerea la tenofovir (ASC) va fi cu aproximativ 30% mai mică ca urmare a administrării de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil în condiții de repaus alimentar, comparativ cu administrarea împreună cu alimente a componentului individual tenofovir disoproxil (vezi pct. 5.1).

### Distribuție

Efavirenz se leagă în proporție crescută de proteinele plasmaticice umane (> 99%), mai ales de albumină.

Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmaticice umane este < 4% și nu depinde de concentrații peste intervalul de 0,02 până la 200 μg/ml. După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al emtricitabinei a fost de aproximativ 1,4 l/kg. După administrarea orală, emtricitabina este distribuită extensiv în întreg organismul. Raportul mediu al concentrațiilor în plasmă și sânge a fost de aproximativ 1,0, iar raportul mediu al concentrațiilor în spermă și plasmă a fost de aproximativ 4,0.

Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmaticice sau serice umane este < 0,7% și, respectiv, 7,2% peste intervalul concentrațiilor tenofovirului de 0,01 până la 25 μg/ml. După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al tenofovirului a fost de aproximativ 800 ml/kg. După administrarea orală, tenofovirul este distribuit extensiv în întreg organismul.

### Metabolizare

Studiile la om și *in vitro* folosind microzomi hepatici umani au demonstrat că efavirenz este metabolizat în principal prin sistemul CYP, rezultând metaboliți hidroxilați care ulterior sunt glucuroconjuguați. Acești metaboliți sunt, practic, inactivi față de HIV-1. Studiile *in vitro* sugerează că CYP3A4 și CYP2B6 sunt principalele izoenzime responsabile de metabolizarea efavirenzului și că acesta inhibă izoenzimele CYP 2C9, 2C19 și 3A4 ale P450. În studii *in vitro*, efavirenz nu a inhibat CYP2E1 și a inhibat CYP2D6 și CYP1A2 numai la concentrații mult peste cele realizate clinic.

Expunerea plasmatică la efavirenz poate fi crescută la pacienții cu varianta genetică homozigotă G516T a izoenzimei CYP2B6. Implicațiile clinice ale unei astfel de asocieri sunt necunoscute; cu toate acestea, nu poate fi exclus potențialul unor incidente și severități crescute ale reacțiilor adverse asociate cu efavirenz.

S-a demonstrat că efavirenz induce izoenzimele CYP3A4 și CYP2B6, cu stimularea consecutivă a propriei sale metabolizări, care poate fi relevantă clinic la unii pacienți. La voluntari neinfecțați, doze multiple de 200 până la 400 mg pe zi administrate pe o perioadă de 10 zile au determinat o acumulare mai mică decât cea așteptată (cu 22 până la 42%) și un timp de înjumătățire prin eliminare mai scurt și anume de 40 până la 55 ore (timpul de înjumătățire a dozei unice fiind de 52 până la 76 ore). S-a demonstrat, de asemenea, că efavirenz induce izoenzima UGT1A1. Expunerile la raltegravir (un substrat UGT1A1) se reduc în prezența efavirenz (vezi pct. 4.5, Tabelul 1). Deși datele *in vitro* sugerează că efavirenz inhibă izoenzimele CYP2C9 și CYP2C19, au existat raportări contradictorii, de expuneri atât crescute, cât și reduse, la substraturile acestor izoenzime atunci când se administrează în asociere cu efavirenz *in vivo*. Efectul net al administrării în asociere nu este clar.

Metabolizarea emtricitabinei este limitată. Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea grupului tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (aproximativ 4% din doză). Studiile *in vitro* au stabilit că nici tenofovir disoproxilul și nici tenofovirul nu sunt substraturi pentru enzimele CYP. Nici emtricitabina și nici tenofovirul nu au inhibat *in vitro* metabolizarea medicamentelor mediate de niciuna din izoformele principale ale CYP uman implicate în metabolizarea medicamentelor. De asemenea, emtricitabina nu a inhibat uridin-5'-difosfoglucuronil transferaza, enzima responsabilă de glucuroconjugare.

## Eliminare

Efavirenz are un timp de înjumătățire prin eliminare relativ lung, de cel puțin 52 ore după doze unice (vezi, de asemenea, date din studiul de bioechivalență descris mai sus) și de 40 la 55 ore după doze multiple. Aproximativ 14 până la 34% din doza marcată radioactiv de efavirenz a fost regăsită în urină și mai puțin de 1% din doză a fost excretat prin urină, sub formă de efavirenz nemodificat.

După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore. Emtricitabina este în principal excretată prin rinichi, întreaga doză administrată regăsindu-se în urină (aproximativ 86%) și materiile fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min.

După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al tenofovirului este de aproximativ 12 până la 18 ore. Tenofovir este excretat în principal prin rinichi, atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă, aproximativ 70 până la 80% din doză fiind excretată nemodificată în urină după administrarea intravenoasă. Clearance-ul aparent al tenofovirului a fost în medie de aproximativ 307 ml/min. Clearance-ul renal a fost estimat la aproximativ 210 ml/min, ceea ce depășește rata de filtrare glomerulară. Aceasta indică faptul că secreția tubulară activă este o parte importantă a eliminării tenofovirului.

## Farmacocinetică la grupe speciale de pacienți

### *Vârstă*

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu efavirenz, emtricitabină sau tenofovir la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

### *Sex*

Farmacocinetica emtricitabinei și a tenofovirului este similară la pacienții de sex masculin și pacienții de sex feminin. Date limitate sugerează că femeile ar putea prezenta expunere mai mare la efavirenz, dar acestea nu par să tolereze efavirenzul mai puțin.

### *Origine etnică*

Date limitate sugerează că pacienții asiatici și cei din insulele Pacificului ar putea prezenta expunere mai mare la efavirenz, dar aceștia nu par să tolereze efavirenzul mai puțin.

### *Copii și adolescenți*

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil la sugari și copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica efavirenzului, emtricitabinei și tenofovir disoproxilului după administrarea concomitentă ca forme farmaceutice separate sau sub formă de efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență renală.

Parametrii farmacocinetici au fost determinați după administrarea de doze unice ale preparatelor individuale de emtricitabină 200 mg sau tenofovir disoproxil 245 mg la pacienții neinfecțați cu HIV, cu grade variabile de insuficiență renală. Gradul de insuficiență renală a fost definit în funcție de clearance-ul creatininei la momentul inițial (funcție renală normală la un clearance al creatininei > 80 ml/min; insuficiență renală ușoară la un clearance al creatininei=50 până la 79 ml/min; insuficiență renală moderată la un clearance al creatininei=30 până la 49 ml/min și insuficiență renală severă la un clearance al creatininei=10 până la 29 ml/min).

Media expunerii sistemice (% C.V.) la emtricitabină a crescut de la 12  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (25%) la pacienții cu funcție renală normală, la 20  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (6%), 25  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (23%) și 34  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (6%), la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă.

Media expunerii sistemice (% C.V.) la tenofovir a crescut de la 2185 ng•oră/ml (12%) la pacienții cu funcție renală normală, la 3064 ng•oră/ml (30%), 6009 ng•oră/ml (42%) și 15985 ng•oră/ml (45%), la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu final (IRSF) necesitând hemodializă, expunerile sistemice între sesiunile de dializă au crescut substanțial pe parcursul a 72 de ore la 53 μg•oră/ml (19%) în cazul emtricitabinei, și pe parcursul a 48 de ore la 42857 ng•oră/ml (29%) în cazul tenofovirului.

Farmacocinetica efavirenzului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, mai puțin de 1% dintr-o doză de efavirenz este excretată nemodificată în urină, astfel încât influența insuficienței renale asupra expunerii la efavirenz pare să fie minimă.

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandat pentru pacienții cu afecțiuni renale moderate sau grave (clearance-ul creatininei < 50 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă necesită ajustarea intervalelor între dozele de emtricitabină și tenofovir disoproxil, care nu poate fi obținută utilizând comprimatul combinat (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica efavirenzului/emtricitabinei/tenofovir disoproxilului nu a fost studiată la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență renală. Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) și nu se recomandă în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Într-un studiu cu efavirenz în doză unică, timpul de înjumătățire plasmatică a fost dublu în cazul singurului pacient cu insuficiență hepatică severă (Child- Pugh-Turcotte Clasa C), indicând un potențial pentru un grad mult mai mare de acumulare. Un studiu cu doze multiple de efavirenz nu a indicat niciun efect semnificativ în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai efavirenz la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh-Turcotte Clasa A) față de grupul de control. Nu au existat suficiente date pentru a determina dacă insuficiența hepatică moderată sau severă (Child-Pugh-Turcotte Clasa B sau C) afectează parametrii farmacocinetici ai efavirenz.

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienții neinfecțați cu VHB și având grade diferite de insuficiență hepatică. În general, farmacocinetica emtricitabinei la pacienții infectați cu VHB a fost similară celei observate la subiecții sănătoși și la pacienții infectați cu HIV.

O doză unică de tenofovir disoproxil 245 mg a fost administrată la pacienții neinfecțați cu HIV, dar având grade diferite de insuficiență hepatică definite conform clasificării CPT. Farmacocinetica tenofovirului nu a fost modificată substanțial la pacienții cu insuficiență hepatică, ceea ce sugerează că ajustarea dozei de tenofovir disoproxil nu este necesară la acești pacienți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

*Efavirenz:* Studiile de farmacologie non-clinică privind evaluarea siguranței, efectuate cu efavirenz nu au evidențiat niciun risc special pentru om. În studii privind toxicitatea după doze repetate, a fost observată hiperplazie biliară la maimuțele cynomolgus cărora le-a fost administrat efavirenz timp de  $\geq 1$  an, cu o doză care conduce la valori medii ale ASC de aproximativ 2 ori mai mari decât cele înregistrate la om în cazul dozei recomandate. Hiperplazia biliară a regresat la încetarea administrării dozelor. La șobolani a fost observată fibroză biliară. Convulsii discontinue au fost observate la anumite maimuțe cărora le-a fost administrat efavirenz timp de  $\geq 1$  an, în doze care au produs valori ale ASC pentru plasmă de 4 până la 13 ori mai mari decât cele întâlnite la om în cazul dozei recomandate.

Efavirenz nu a avut efecte mutagene sau clastogene în testele convenționale privind genotoxicitatea. Studiile privind carcinogenitatea au evidențiat o creștere a incidenței tumorilor hepatice și pulmonare la șoarecii femele, dar nu și la șoarecii masculi. Mecanismul formării tumorilor și posibila relevanță la

om nu sunt cunoscute. Studiile privind carcinogenitatea la șoarecii masculi și șobolani masculi și femele au fost negative.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au evidențiat o creștere a resorbției fetale la șobolani. Nu au fost observate malformații la feții de șobolani și iepuri la care s-a administrat efavirenz. Cu toate acestea, au fost observate malformații la 3 din 20 de fetoși/nou-născuți la maimuțe cynomolgus la care s-a administrat efavirenz în doze care să ducă la concentrații plasmatice de efavirenz similare cu cele observate la om. Anencefalia și anoftalmia unilaterală cu mărirea secundară a limbii au fost observate la un fetus, microftalmia a fost observată la un altul și palatoschizisul la un al treilea.

*Emtricitabină:* Datele non-clinice asupra emtricitabinei nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea potențială și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

*Tenofovir disoproxil:* Studiile de farmacologie non-clinică privind evaluarea siguranței, efectuate asupra tenofovir disoproxilului nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Constatările în urma studiilor privind toxicitatea după doze repetate la șobolani, câini și maimuțe, la niveluri de expunere mai mari sau egale cu nivelurile de expunere clinică și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, includ toxicitatea renală și la nivelul oaselor, precum și o scădere a concentrației plasmatice de fosfat. Toxicitatea la nivelul oaselor a fost diagnosticată ca osteomalacie (la maimuțe) și scădere a densității minerale osoase (DMO) (la șobolani și câini). Toxicitatea la nivelul oaselor la șobolani și câinii adulți tineri a survenit la expuneri  $\geq 5$  ori decât expunerea la pacienții copii și adolescenți sau adulți; toxicitatea la nivelul oaselor a survenit la maimuțele juvenile infectate la expuneri foarte ridicate, în urma administrării subcutanate ( $\geq 40$  de ori decât expunerea la pacienți). Constatările în urma studiilor la șobolani și maimuțe au indicat o scădere legată de substanță a absorbției intestinale a fosfatului cu o potențială reducere secundară a DMO.

Studiile privind genotoxicitatea au evidențiat rezultate pozitive în testele de limfom *in vitro* la șoareci, rezultate echivoce în cazul uneia din caracteristicile utilizate în testul Ames și rezultate pozitive reduse într-un test toxicologic pe bază de urină (TTU) pentru hepatocite primare la șobolani. Cu toate acestea, s-au înregistrat rezultate negative *in vivo* într-un test al micronucleelor pentru măduva osoasă la șoareci.

Studiile privind carcinogenitatea orală la șobolani și șoareci au evidențiat numai o incidență scăzută a tumorilor duodenale în cazul unei doze extrem de ridicate la șoareci. Este improbabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra împerecherii, fertilității, gestației sau parametrilor fetali. Cu toate acestea, tenofovir disoproxilul a redus indicele de viabilitate și greutatea cățeilor în studii privind toxicitatea peri-postnatală la doze toxice pentru mamă.

*Combinarea dintre emtricitabină și tenofovir disoproxil:* Studiile privind genotoxicitatea sau studiile privind toxicitatea după doze repetate cu durata de o lună sau mai puțin, cu aceste două componente asociate, nu au constatat nicio exacerbare a efectelor toxicologice în comparație cu studiile privind administrarea separată a acestor componente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică  
Hidroxiopropilceluloză  
Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă  
Stearat de magneziu  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu (coloidal anhidru)  
Metabisulfid de sodiu (E223)  
Lactoză monohidrat  
Oxid roșu de fer (E172)

#### Film

Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Macrogol  
Poli(vinil alcool)  
Talc  
Dioxid de titan (E171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

Ambalaje cu flacoane cu 30 comprimate: A se utiliza în termen de 60 de zile după prima deschidere.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) sau cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) securizat pentru copii, sigiliu din folie de aluminiu și desicant, etichetat „DO NOT EAT” (A NU FI INGERAT).

Mărime ambalaj: 30, 90 comprimate filmate

Mărime ambalaj multiplu: 90 (3 ambalaje de 30) comprimate filmate

Ambalaj cu blistere din OPA/alu/PE/PEÎD/alu conținând 30 și 90 comprimate.

Ambalaj cu blistere perforate doză unitară din OPA/alu/PE/PEÎD/alu conținând 30 × 1, 90 × 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 05 septembrie 2017  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 mai 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom 2900,  
Ungaria

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ (FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate  
efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și metabisulfid de sodiu și lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

[Va apărea numai pe cutia de carton exterioară]

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate  
90 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

&lt;Flacoane cu 30 comprimate:&gt; A se utiliza în decurs de 60 de zile după deschidere.

&lt;numai pentru cutia cu 30 comprimate&gt;

Data deschiderii:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

[Va apărea numai pe cutia de carton exterioară]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

[Va apărea numai pe cutia de carton exterioară]

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU PENTRU FLACOANE (CU CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate  
efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și metabisulfid de sodiu și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 90 (3 ambalaje de 30) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 60 de zile după deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1222/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU PENTRU FLACOANE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate  
efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și metabisulfid de sodiu și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 60 de zile după deschidere.

Data deschiderii:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1222/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIA PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate  
efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și metabisulfid de sodiu și lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
30 × 1 comprimate filmate (doză unitară)  
90 × 1 comprimate filmate (doză unitară)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1222/004 30 comprimate filmate  
EU/1/17/1222/005 90 comprimate filmate  
EU/1/17/1222/006 30 × 1 comprimate filmate (doză unitară)  
EU/1/17/1222/007 90 × 1 comprimate filmate (doză unitară)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate  
efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### **Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimate filmate** efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Cum să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan și pentru ce se utilizează**

**Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan conține trei substanțe active** care sunt utilizate în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV):

- Efavirenz este un inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază (INNRT)
- Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază (INRT)
- Tenofovir disoproxil este un inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază (INtRT)

Fiecare dintre aceste substanțe active, cunoscute de asemenea ca medicamente antiretrovirale, acționează prin împiedicarea activității unei enzime (reverstranscriptaza), care este esențială pentru ca virusul să se multiplice.

**Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este un tratament pentru infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV)** la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, care au fost tratați anterior cu alte medicamente antiretrovirale și la care infecția cu HIV-1 este sub control de cel puțin trei luni. Pacienții nu trebuie să fi prezentat eșec la un tratament anterior pentru infecția cu HIV.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

**Nu luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan:**

- **dacă sunteți alergic** la efavirenz, emtricitabină, tenofovir, tenofovir disoproxil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului.**
- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum este un semnal electric anormal numit prelungire a intervalului QT, care vă expune riscului de probleme severe de ritm cardiac (torsada vârfurilor).**



- dacă orice membru al familiei dumneavoastră (părinți, bunici, frați sau surori) a murit subit din cauza unei probleme cu inima sau s-a născut cu probleme de inimă.
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că aveți valori crescute ale electroliților în sânge, cum sunt potasiul sau magneziul.
- **dacă sunteți în tratament** cu oricare dintre următoarele medicamente (vezi și „Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alte medicamente”):
  - **astemizol sau terfenadină** (utilizate pentru a trata febra fânului sau alte alergii)
  - **beprihidil** (utilizat pentru a trata afecțiuni ale inimii)
  - **cisapridă** (utilizată pentru a trata senzația de arsură în capul pieptului)
  - **elbasvir/grazoprevir** (utilizate pentru tratamentul hepatitei C)
  - **alcaloizi de ergot** (de exemplu, ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (utilizate pentru a trata migrenele și dureri de cap cu caracter pulsatil)
  - **midazolam sau triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți)
  - **pimozidă, imipramină, amitriptilină sau clomipramină** (utilizată pentru a trata unele tulburări mentale)
  - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (un produs din plante utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății)
  - **voriconazol** (utilizat pentru a trata infecțiile fungice)
  - **flecainidă, metoprolol** (utilizat pentru a trata ritmul cardiac neregulat)
  - **anumite antibiotice** (macrolide, fluorochinolone, imidazol)
  - **medicamente antifungice cu triazol**
  - **anumite medicamente antimalarice**
  - **metadonă** (utilizat pentru a trata dependența de opioizi)

**Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.** Utilizarea acestor medicamente împreună cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate determina reacții adverse grave sau care pun în pericol viața sau pot împiedica aceste medicamente să acționeze corespunzător.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul utilizării medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan puteți continua să faceți infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.
- În timpul tratamentului cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră.
- **Informați medicul dumneavoastră:**
  - **dacă luați alte medicamente** care conțin efavirenz, emtricitabină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă, lamivudină sau adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan nu trebuie utilizat cu niciunul dintre aceste medicamente.
  - **dacă suferiți sau ați suferit de afecțiuni ale rinichilor** sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Nu este recomandată utilizarea medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan dacă aveți o afecțiune a rinichilor moderată până la severă.

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan vă poate afecta rinichii. Înainte de începerea tratamentului, medicul vă poate solicita analize de sânge pentru evaluarea funcției rinichilor. Medicul dumneavoastră poate solicita, de asemenea, analize de sânge pe durata tratamentului pentru a vă monitoriza rinichii.

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan nu se administrează de regulă împreună cu alte medicamente care vă pot afecta rinichii (vezi *Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alte medicamente*). Dacă acest lucru nu se poate evita, medicul vă va monitoriza funcția rinichilor o dată pe săptămână.

- **dacă aveți o afecțiune a inimii, cum este un semnal electric anormal numit prelungirea intervalului QT.**
- **dacă ați suferit de o boală mentală în antecedente**, inclusiv depresie sau abuz de droguri sau alcool etilic. Informați imediat medicul dumneavoastră dacă vă simțiți deprimat, aveți gânduri de suicid sau aveți gânduri ciudate (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*).
- **dacă ați prezentat convulsii în antecedente (crize sau convulsii)** sau dacă sunteți în tratament cu anticonvulsivante cum sunt carbamazepină, fenobarbital și fenitoină. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, s-ar putea ca medicul dumneavoastră să considere necesară verificarea concentrației medicamentului anticonvulsivant în sânge pentru a se asigura că aceasta nu este modificată în timpul utilizării medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda utilizarea unui alt anticonvulsivant.
- **dacă ați suferit în trecut de o boală a ficatului, inclusiv hepatită cronică activă.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită B sau C cronică, care urmează tratament antiretroviral combinat, prezintă un risc mai mare de afecțiuni hepatice severe și care pot pune viața în pericol. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră sau să vă schimbe tratamentul cu un alt medicament. **Nu luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan dacă aveți o afecțiune hepatică severă** (vezi anterior la punctul 2, *Nu luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan*).

Dacă aveți hepatită B, medicul dumneavoastră va lua în considerare cu atenție cel mai bun regim medicamentos pentru dumneavoastră. Tenofovir disoproxilul și emtricitabina, două dintre substanțele active din Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, indică o anumită activitate împotriva virusului de hepatită B, deși emtricitabina nu este aprobată pentru tratarea infecției de hepatită B. Simptomele de hepatită se pot agrava la întreruperea tratamentului cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan. S-ar putea ca ulterior medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge la intervale regulate de timp pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră (vezi punctul 3, *Dacă încetați să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan*).

- Indiferent de antecedente privind bolile hepatice, medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge pentru a verifica cum funcționează ficatul dumneavoastră.
- **dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Un număr insuficient de pacienți cu vârsta peste 65 ani a fost studiat. Dacă aveți vârsta peste 65 ani și vi se prescrie Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.

– **După ce ați început să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, fiți atent la:**

- **semne de amețelă, dificultăți în a adormi, stare de somnolență, dificultăți de concentrare sau vise anormale.** Aceste reacții adverse pot apărea în primele 1-2 zile ale tratamentului și dispar de obicei după primele 2 până la 4 săptămâni.
- **orice semne de erupții trecătoare pe piele.** Erupțiile pe piele pot fi determinate de utilizarea medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan. Dacă observați orice semne ale unei erupții cutanate severe cu apariția veziculelor sau febrei, opriți administrarea de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan și informați imediat medicul dumneavoastră. Dacă ați avut o erupție pe piele în timpul utilizării altui INNRT, puteți prezenta un risc mai mare de apariție a erupțiilor cutanate la administrarea de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.
- **orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și infecție oportunistă în antecedente, la scurt timp după inițierea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație din infecții anterioare. Se presupune că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imun individual, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să informați imediat medicul dumneavoastră.

Pe lângă infecțiile ocazionale, pot surveni și afecțiunile autoimune (o problemă ce survine atunci când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism) după ce începeți să luați medicamente pentru tratarea infecției cu HIV. Afecțiunile autoimune pot surveni după mai multe luni de la începerea tratamentului. În cazul în care constatați vreun simptom de infecție sau alte simptome precum slăbiciuni musculare, slăbiciune debutând la nivelul palmelor și labelor picioarelor și urcând spre trunchiul corpului, palpitații, tremor sau hiperactivitate, informați medicul imediat pentru a vă administra tratamentul necesar.

- **probleme osoase.** Unii dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă și indicele de greutate corporală crescut pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, sunați medicului dumneavoastră.

Afecțiunile osoase (care se manifestă ca dureri osoase persistente sau care se agravează și care determină uneori apariția fracturilor) pot apărea din cauza deteriorărilor celulelor tubulare ale rinichilor (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri osoase sau fracturi.

Tenofovir disoproxil poate cauza, de asemenea, pierdere a masei osoase. Cea mai pronunțată pierdere osoasă a fost observată în studiile clinice în care pacienții au fost tratați cu tenofovir disoproxil în combinație cu un inhibitor de protează potențat.

În general, efectele pe termen lung ale tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului ulterior de apariție a fracturilor la pacienții adulți și copiii sunt incerte.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă știți că suferiți de osteoporoză. Pacienții cu osteoporoză prezintă un risc crescut de apariție a fracturilor.

## Copii și adolescenți

- **Nu administrați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan copiilor și adolescenților** cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan la copii și adolescenți nu a fost încă studiată.

## Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alte medicamente

**Nu trebuie să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu unele medicamente.** Acestea sunt enumerate sub *Nu luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan* la începutul punctului 2. Ele includ câteva medicamente frecvente și câteva preparate din plante (inclusiv sunătoare) care pot determina interacțiuni importante.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

De asemenea, nu trebuie să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan cu niciun alt medicament care conține efavirenz (cu excepția situației în care medicul dumneavoastră recomandă acest lucru), emtricitabină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă, lamivudină sau adefovir dipivoxil.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați alte medicamente care vă pot afecta rinichii. Câteva exemple includ:

- aminoglicozide, vancomicină (medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (medicamente pentru tratamentul infecțiilor virale)
- amfotericină B, pentamidină (medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- interleukină-2 (pentru tratarea cancerului)
- medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, pentru ameliorarea durerilor osoase sau musculare)

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate interacționa cu alte medicamente, inclusiv cu preparate din plante cum sunt extractele de Ginkgo biloba. Ca urmare, pot fi afectate cantitățile de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan sau a altor medicamente în sângele dumneavoastră. Aceasta poate influența acțiunea medicamentelor sau poate determina agravarea reacțiilor adverse. În unele cazuri, s-ar putea ca medicul dumneavoastră să considere necesară ajustarea dozei sau verificarea nivelurilor din sânge. **Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:**

- **Medicamente care conțin didanozină (pentru tratamentul infecției cu HIV):** Utilizarea medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în asociere cu alte medicamente antivirale care conțin didanozină poate determina creșterea concentrației de didanozină din sânge și scăderea numărului de celule CD4. În cazul administrării concomitente de medicamente care conțin tenofovir disoproxil și didanozină, a fost observată, rar, apariția unei inflamații a pancreasului și a acidozei lactice (exces de acid lactic în sânge), care a determinat uneori decesul. Medicul dumneavoastră va evalua cu atenție necesitatea de a vă trata cu o asociere de tenofovir și didanozină.
- **Alte medicamente utilizate pentru infecția cu HIV:** Următorii inhibitori de protează: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir sau atazanavir ori saquinavir potențate de ritonavir. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să considere necesară administrarea unui medicament alternativ sau modificarea dozei inhibitorilor de protează. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați maraviroc.
- **Medicamente utilizate pentru a trata infecția cu virusul hepatitei C:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- **Medicamente utilizate pentru a scădea concentrația grăsimilor în sânge (numite și statine):** atorvastatină, pravastatină, simvastatină. Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate scădea cantitatea de statine din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va verifica valorile colesterolului și, dacă este necesar, va lua în considerare modificarea dozei de statină.
- **Medicamente utilizate pentru a trata convulsiile/accesele convulsive (anticonvulsivante):** Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate scădea cantitatea de anticonvulsivant din sângele dumneavoastră. Carbamazepina poate reduce cantitatea de efavirenz, unul dintre componentele medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, din sângele dumneavoastră. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să considere necesară administrarea unui alt medicament anticonvulsivant.
- **Medicamente utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene, inclusiv tuberculoza și mycobacterium avium complex asociat cu SIDA:** claritromicină, rifabutină, rifampicină. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să considere necesară modificarea dozei sau administrarea unui alt antibiotic. În plus, medicul dumneavoastră poate considera necesară administrarea unei doze suplimentare de efavirenz pentru a vă trata infecția cu HIV.
- **Medicamente utilizate pentru a trata infecțiile fungice (antifungice):** Itraconazol sau posaconazol. Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate scădea cantitatea de itraconazol sau posaconazol din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate considera necesară administrarea unui alt medicament antifungic.
- **Medicamente utilizate pentru a trata malaria:** Atovaquonă/proguanil sau artemeter/lumefantrină. Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate reduce cantitatea de atovaquonă/proguanil sau artemeter/lumefantrină din sânge.
- **Praziquantel**, un medicament utilizat pentru a trata infecțiile parazitare cauzate de viermi.
- **Contraceptive hormonale precum anticoncepționalele orale, un contraceptiv injectabil (de exemplu Depo-Provera), sau un implant contraceptiv (de exemplu Implanon):** Trebuie să utilizați, de asemenea, o metodă de contracepție de tip barieră sigură (vezi *Sarcina și alăptarea*). Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate determina reducerea eficacității contraceptivelor hormonale. Au apărut sarcini la femeile cărora li se administra efavirenz, o componentă a medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, în timp ce utilizau un implant contraceptiv, deși nu a fost stabilit dacă tratamentul cu efavirenz a determinat ineficiența contraceptivă.
- **Sertralină**, un medicament utilizat pentru a trata depresia, deoarece medicul dumneavoastră poate considera necesară modificarea dozei de sertralină.
- **Metamizol**, un medicament utilizat pentru a trata durerea și febra.
- **Bupropionă**, un medicament utilizat pentru a trata depresia sau pentru a vă ajuta să renunțați la fumat, întrucât poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de bupropionă.
- **Diltiazem sau medicamente similare (numite blocante ale canalelor de calciu):** Când începeți să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, poate fi nevoie ca medicul dumneavoastră să ajusteze doza de blocante ale canalelor de calciu.
- **Medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organelor transplantate (denumite și imunosupresoare),** precum ciclosporina, sirolimusul sau tacrolimusul. Când începeți sau întrerupeți administrarea de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, medicul dumneavoastră va monitoriza cu atenție concentrațiile plasmatiche de imunosupresor și este posibil să fie necesar să-i ajusteze doza.

- **Warfarină sau acenocumarol** (medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui): Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de warfarină sau acenocumarol.
- **Extrakte de Ginkgo biloba** (un preparat din plante).

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu**

#### **Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan și timp de 12 săptămâni după acesta.**

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea unui test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de inițierea tratamentului cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Dacă puteți rămâne gravidă în timpul administrării de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**, trebuie să folosiți o metodă sigură de contracepție de tip barieră (de exemplu, un prezervativ) împreună cu alte metode contraceptive incluzând contracepția orală (comprimat contraceptiv) sau alte contraceptive hormonale (de exemplu, implanturi, injecții). Efavirenz, unul dintre componentii activi ai medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, poate să rămână în sângele dumneavoastră pentru o perioadă de timp după ce tratamentul este oprit. De aceea, trebuie să continuați să folosiți măsuri contraceptive, ca cele de mai sus, pentru 12 săptămâni după încetarea utilizării medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.

### **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți sau intenționați să rămâneți gravidă.**

Dacă sunteți gravidă, trebuie să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan doar dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că este absolut necesar.

La feții animalelor și la nou-născuții femeilor tratate cu efavirenz în timpul sarcinii s-au observat defecte congenitale severe.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Dacă ați luat Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

### **Nu alăptați în timpul tratamentului cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.**

Componentele medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan pot trece în laptele matern și pot determina afectarea severă a copilului dumneavoastră.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

**Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate determina amețeli, dificultăți de concentrare și somnolență.** Dacă apar astfel de simptome, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

### **Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan conține sodiu și lactoză**

Acest medicament conține metabisulfid de sodiu 7,5 mg pe comprimat, care poate provoca rar reacții severe de hipersensibilitate și bronhospasm. Acesta conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu“. Fiecare comprimat conține, de asemenea, lactoză 105,5 mg. Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

## 3. Cum să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Doza recomandată este:**

Un comprimat administrat în fiecare zi pe cale orală. Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie administrat în condiții de repaus alimentar (definit de obicei cu 1 oră înainte de masă sau 2 ore după masă), preferabil seara la culcare. Aceasta poate determina unele reacții adverse mai puțin deranjante (de exemplu, amețeli, somnolență). Înghițiți Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan întreg cu apă.

Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie administrat în fiecare zi.

Dacă medicul decide să întrerupă administrarea uneia dintre componentele medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, este posibil să vi se administreze efavirenz, emtricitabină și/sau tenofovir disoproxil separat sau cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV.

### **Dacă luați mai mult Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan decât trebuie**

Dacă luați din greșeală prea multe comprimate de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, puteți prezenta un risc crescut de a manifesta reacțiile adverse posibile determinate de acest medicament (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*). Luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu cel mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Țineți la îndemână ambalajul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

### **Dacă uitați să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

Este important să nu uitați să luați nicio doză de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Dacă totuși uitați să luați o doză de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în decurs de până la 12 ore față de ora la care este administrată de obicei,** luați-o cât de repede posibil și apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.

**Dacă este aproape timpul (mai puțin de 12 ore) pentru doza următoare,** nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

**Dacă prezentați vărsături (într-un interval de 1 oră după ce ați luat comprimatul de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan),** trebuie să luați un alt comprimat. Nu așteptați până la doza următoare. Nu este necesar să luați alt comprimat dacă vă simțiți rău după mai mult de 1 oră de la administrarea comprimatului de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.

## **Dacă încetați să luați Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

**Nu opriți administrarea de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan fără să discutați cu medicul dumneavoastră.** Încetarea tratamentului cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate afecta în mod grav răspunsul dumneavoastră la viitorul tratament. Dacă tratamentul cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este oprit, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan. Dacă aveți probleme sau este necesară ajustarea dozei, medicul dumneavoastră poate considera necesară administrarea separată a componentelor medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Când comprimatele de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan sunt pe terminate,** prezentați-vă la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru o nouă prescripție. Acest lucru este foarte important pentru că, în cazul întreruperii tratamentului chiar și pentru scurt timp, cantitatea de virus poate să înceapă să crească. Virusul ar putea să devină mai dificil de tratat.

**Dacă aveți infecție cu HIV și hepatită B,** este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan fără să fi discutat mai întâi cu medicul. Unii pacienți au avut analize de sânge sau simptome care indicau agravarea hepatitei după încetarea tratamentului cu emtricitabină sau tenofovir disoproxil (două dintre cele trei componente ale medicamentului Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan). Dacă tratamentul cu Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este oprit, este posibil ca medicul să vă recomande reluarea tratamentului pentru hepatita B. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge pentru a verifica cum funcționează ficatul dumneavoastră timp de 4 luni după încetarea tratamentului. La pacienții cu afecțiune hepatică avansată sau ciroză, nu este recomandată întreruperea tratamentului deoarece aceasta ar putea duce la agravarea hepatitei, ceea ce poate pune în pericol viața.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în special simptome pe care le considerați a fi datorate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Acest lucru este parțial asociat cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Posibile reacții adverse grave: spuneți imediat medicului dumneavoastră**

- **Acidoză lactică** (exces de acid lactic în sânge): este o reacție adversă rară (poate afecta până la 1 din 1000 de pacienți), dar este gravă și poate fi letală. Următoarele reacții adverse pot fi semne de acidoză lactică:
  - respirație profundă și rapidă
  - somnolență
  - senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături) și dureri de stomac.



**Dacă credeți că este posibil să aveți acidoză lactică, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

### **Alte posibile reacții adverse grave**

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- reacții alergice (de hipersensibilitate) care pot determina reacții severe pe piele (sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, vezi pct. 2)
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- comportament agresiv, gânduri de sinucidere, gânduri ciudate, paranoia, imposibilitatea de a gândi clar, afectarea dispoziției, vederea sau auzirea unor lucruri care nu se află în realitate acolo (halucinații), tentativă de sinucidere, tulburări de personalitate (psihoză), catatonie (o afecțiune în care pacientul devine nemișcat și nu poate vorbi pentru o perioadă de timp)
- dureri de abdomen (burtă), determinate de inflamarea pancreasului
- uitare, confuzie, crize (convulsii), vorbire incoerentă, tremor (tremurături)
- îngălbenirea pielii sau a ochilor, mâncărimi, sau dureri în abdomen (burtă), determinate de inflamarea ficatului
- deteriorarea tubulilor renali

Reacțiile adverse psihice, suplimentare celor prezentate anterior, includ idei delirante (convingeri eronate), nevroză. Unii pacienți s-au sinucis. Aceste probleme par a fi mai frecvente la cei cu istoric de boală mintală. Dacă prezentați aceste simptome, spuneți întotdeauna imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse la nivelul ficatului: dacă sunteți infectat concomitent și cu virusul hepatitei B puteți manifesta o înrăutățire a simptomelor de hepatită după întreruperea tratamentului (vezi pct 3).

Următoarele reacții adverse sunt **rare** (acestea pot afecta până la 1 din 1 000 de pacienți):

- insuficiență hepatică, în unele cazuri conducând la deces sau transplant de ficat. Majoritatea cazurilor au apărut la pacienții care aveau deja o boală de ficat, dar au existat câteva raportări la pacienți fără nicio afecțiune anterioară la nivelul ficatului
- inflamație a rinichilor, eliminare crescută de urină și senzație de sete
- dureri de spate cauzate de probleme ale rinichilor, inclusiv insuficiență renală. Medicul dumneavoastră poate efectua analize de sânge pentru a vedea dacă rinichii dumneavoastră funcționează corespunzător
- subțierea oaselor (cu apariția durerilor osoase și ducând uneori la fracturi) care poate apărea ca urmare a deteriorării celulelor tubulare renale
- ficat gras

**Dacă credeți că este posibil să aveți vreuna dintre aceste reacții adverse grave, adresați-vă medicului dumneavoastră.**

### **Cele mai frecvente reacții adverse**

Următoarele reacții adverse sunt **foarte frecvente** (acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți)

- amețeli, dureri de cap, diaree, senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
- erupții pe piele (inclusiv pete roșii, însoțite uneori de vezicule și umflare a pielii), care pot fi reacții alergice
- senzație de slăbiciune

*Analizele pot, de asemenea, indica:*

- scăderi ale valorilor fosfatului în sânge
- valori crescute ale creatinazei în sânge care pot determina dureri și slăbiciune musculară

## Alte reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse sunt **frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- reacții alergice
- tulburări de echilibru și de coordonare
- senzație de îngrijorare sau depresie
- tulburări de somn, vise neobișnuite, dificultăți de concentrare, somnolență
- dureri, dureri de stomac
- probleme de digestie, ducând la disconfort după masă, balonare, gaze (flatulență)
- pierdere a poftei de mâncare
- oboseală
- mâncărime
- modificarea culorii pielii, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă, adesea începând cu mâinile și tălpile

*Analizele pot, de asemenea, indica:*

- număr scăzut al globulelor albe din sânge (scăderea numărului de globule albe din sânge vă poate face mai vulnerabil la infecții)
- probleme ale ficatului și pancreasului
- valori crescute ale acizilor grași (trigliceride), bilirubinei sau zahărului din sânge

Următoarele reacții adverse sunt **mai puțin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- distrugerea mușchilor, dureri sau slăbiciune musculară
- anemie (număr scăzut de celule roșii în sânge)
- senzație de învârtire sau răsturnare (vertij), fluierături, șuierături sau alte zgomote persistente la nivelul urechilor
- vedere încețoșată
- frisoane
- mărire a pectoralilor la bărbați
- apetit sexual scăzut
- bufeuri
- senzație de gură uscată
- creștere a poftei de mâncare

*Analizele pot, de asemenea, indica:*

- scăderea concentrațiilor de potasiu din sânge
- creșterea concentrațiilor de creatinină din sânge
- proteine în urină
- creșterea concentrației de colesterol din sânge

Distrugerea mușchilor, subțierea oaselor (cu apariția durerilor osoase și ducând uneori la fracturi), durerea musculară, slăbiciunea musculară și scăderea concentrațiilor de potasiu sau fosfat din sânge pot apărea ca urmare a deteriorării celulelor tubulare renale.

Următoarele reacții adverse sunt **rare** (acestea pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți)

- erupții pruriginoase pe piele determinate de o reacție la lumina soarelui

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este**

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după „EXP”.  
Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

**Cutii cu flacoane cu 30 comprimate:** Scrieți data la care a fost deschis flaconul pe etichetă și/sau cutie în spațiul furnizat. A se utiliza în termen de 60 de zile după prima deschidere.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

- Substanțele active sunt efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil. Fiecare comprimat filmat de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan conține efavirenz 600 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).
- Celelalte componente din comprimatul filmat sunt croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză cu substituție redusă, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, metabisulfid de sodiu (E223), lactoză monohidrat și oxid roșu de fer (E172).
- Acest medicament conține metabisulfid de sodiu (E223) și lactoză. Vezi pct. 2.
- Celelalte componente din filmul comprimatului sunt oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), macrogol, poli(vinil alcool), talc, dioxid de titan (E171).

### Cum arată Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan sunt de culoare roz, în formă de capsulă, marcate cu „M” pe o față și cu „TME” pe cealaltă față.

Acest medicament este disponibil în flacoane din plastic conținând un desicant etichetat cu „DO NOT EAT” (A NU SE INGERA DESICANTUL) și 30 sau 90 de comprimate filmate și în ambalaje multiple de 90 de comprimate filmate, incluzând 3 flacoane, fiecare cu câte 30 de comprimate filmate.

Acest medicament este disponibil în ambalaje cu blistere conținând 30 și 90 de comprimate și în ambalaje cu blistere perforate doză unitară conținând 30 × 1 și 90 × 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

**Producător**

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatriis 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

**Hrvatska**

Viatriis 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**

Viatriis 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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.