

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (v obliki maleata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg natrijevega metabisulfita in 105,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnate, bikonveksne filmsko obložene tablete s posnetim robom v obliki kapsule, velikosti približno 21 mm × 11 mm z vtisnjeno oznako „M“ na eni in „TME“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov efavirena, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata. Indicirano je za zdravljenje okužbe z virusom humane imunské pomanjkljivosti-1 (HIV-1) pri odraslih, starih 18 let in več, z virološko supresijo (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) pri obstoječem kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju, ki ga prejemajo več kot tri mesece. Pri bolnikih ni smelo pri nobenem predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju priti do virološkega neuspeha. Pred uvedbo prvega protiretrovirusnega zdravljenja je treba vedeti, da bolniki nimajo sevov virusa z mutacijami, odgovornimi za pomembno odpornost na katero od učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

Dokaz o koristi efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata temelji predvsem na podatkih, pridobljenih v 48-tedenski klinični študiji, v kateri so bolniki s stabilno virološko supresijo, ki so se zdravili s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, prešli na zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom (glejte poglavje 5.1). Podatkov iz kliničnih študij z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom pri bolnikih, ki se še niso zdravili ali pa so se zdravili že z veliko zdravili, trenutno ni na voljo.

Podatkov, ki podpirajo kombinacijo efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata in drugih protiretrovirusnih zdravil, ni na voljo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik z izkušnjami pri obravnavanju okužb z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan je ena tableta peroralno enkrat na dan.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan v roku 12 ur, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan čim prej in nadaljuje z običajnim urnikom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik izpuščenega odmerka ne vzame, temveč nadaljuje z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

Če bolnik tableto izbruha v 1 uri po zaužitju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, mora vzeti še eno tableto zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan. Če bolnik tableto izbruha več kot 1 uro po zaužitju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, mu ni treba vzeti še enega odmerka.

Priporoča se jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan na prazen želodec, saj lahko hrana poveča izpostavljenost efavirenz, kar lahko poveča pogostnost neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Za izboljšanje prenosljivosti glede neželenih učinkov efavirenz na živčevje priporočamo odmerjanje zvečer pred spanjem (glejte poglavje 4.8).

Po zaužitju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan na prazen želodec je pričakovana izpostavljenost (AUC) tenofovirju približno za 30 % manjša kot pri zaužitju samega dizoproksiltenofovira s hrano (glejte poglavje 5.2). Podatki o kliničnem pomenu zmanjšanja farmakokinetične izpostavljenosti niso na voljo. Pričakuje se lahko, da bo pri bolnikih z virološko supresijo klinični pomen tega zmanjšanja omejen (glejte poglavje 5.1).

Kadar je indicirana prekinitvev zdravljenja z eno izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ali če je prilagoditev odmerka nujna, so efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat na voljo tudi kot ločena zdravila. Prosimo, glejte Povzetke glavnih značilnosti teh posameznih zdravil.

Ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan je treba upoštevati dolg razpolovni čas efavirenz (glejte poglavje 5.2) ter dolg znotrajcelični razpolovni čas emtricitabina in tenofovira. Zaradi razlik pri teh parametrih med posameznimi bolniki in skrbi zaradi razvoja odpornosti je treba upoštevati smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV hkrati z razlogom za prekinitvev zdravljenja.

Prilagoditev odmerka

Če se zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več, je treba razmisliti o dodatnem odmerku 200 mg efavirenz na dan (skupno 800 mg) (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih je treba zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) < 50 ml/min) ne priporočamo. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebna prilagoditev intervala odmerjanja emtricitabina in dizoproksiltenofovira, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Farmakokinetike efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z ledvično okvaro niso raziskovali. Bolniki z blago jetrno boleznijo (razreda A po Child-Pugh-Turcotteovi (CPT) lestvici) lahko prejemajo normalne priporočene odmerke zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Bolnike je treba pozorno spremljati glede neželenih učinkov, zlasti na živčevje, povezanih z efavirenzom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Če se jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan preneha pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV, je treba bolnike skrbno nadzorovati glede možnih znakov poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Tablete Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan se pogoltne cele, z vodo, enkrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda jetrna okvara (razreda C po lestvici CPT) (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali alkaloidi rženih rožičkov (na primer ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom). Kompeticija efavirenza za citokrom P450 (CYP) 3A4 lahko povzroči zaviranje presnove in morebitne resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke (na primer srčne aritmije, dolgotrajno sedacijo ali depresijo dihanja) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z elbasvirjem/grazoprevirjem zaradi pričakovanega pomembnega zmanjšanja koncentracije elbasvirja/grazoprevirja v plazmi. Ta učinek je posledica indukcije CYP3A4 ali P-gp, ki jo povzroči efavirenz, in ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka elbasvirja/grazoprevirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z vorikonazolom. Efavirenz pomembno zmanjša koncentracijo vorikonazola v plazmi, vorikonazol pa sočasno pomembno poveča koncentracijo efavirenza v plazmi. Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, torej se odmerek efavirenza ne more spremeniti (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ni priporočljiva, ker obstaja tveganje za zmanjšanje koncentracije efavirenza v plazmi in zmanjšanje njegovega kliničnega učinka (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri bolnikih z:

- družinsko anamnezo nenadne smrti ali prirojenega podaljšanja intervala QTc na elektrokardiogramu ali s katerim koli drugim kliničnim stanjem, za katerega je znano, da podaljša interval QTc,
- anamnezo simptomatskih srčnih aritmij ali s klinično pomembno bradikardijo ali s kongestivnim srčnim popuščanjem skupaj z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.
- hudo motnjo elektrolitskega ravnotežja, npr. hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (proaritmično delovanje).

Med taka zdravila sodijo:

- antiaritmiki razreda IA in III,
- nevroleptiki, antidepresivi,

- določeni antibiotiki, vključno z učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki,
- določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- določeni antimalariki,
- metadon (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat se kot fiksna kombinacija odmerkov ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo isti učinkovini: emtricitabin ali dizoproksiltenofovirat. Efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme sočasno uporabljati z zdravili, ki vsebujejo efavirenz, razen če je to treba za prilagoditev odmerka, npr. z rifampicinom (glejte poglavje 4.2). Zaradi podobnosti z emtricitabinom se efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati skupaj z adefovirdipivoksilatom ali z zdravili, ki vsebujejo alafenamidtenofovirat.

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in didanozina ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo, saj se pričakuje, da se bodo koncentracije velpatasvirja ali voksilaprevirja v plazmi po sočasni uporabi z efavirenzom zmanjšale, kar lahko povzroči zmanjšanje terapevtskega učinka sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o varnosti in učinkovitosti efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ni na voljo.

Sočasne uporabe izvlečkov ginka (*Ginkgo biloba*) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Prehod iz režima protiretrovirusnega zdravljenja na osnovi zaviralcev proteaz (ZP)

Trenutno razpoložljivi podatki kažejo, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z režimom protiretrovirusnega zdravljenja na osnovi zaviralcev proteaz (ZP), po prehodu na zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom lahko odziv na zdravljenje zmanjša (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba skrbno nadzirati večanje virusnega bremena in neželene učinke, ker se profil varnosti efavirenz razlikuje od profila varnosti zaviralcev proteaz.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki prejema efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat ali katerokoli drugo protiretrovirusno zdravljenje, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV, zato morajo ostati pod skrbnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z boleznimi, povezanimi s HIV.

Vpliv hrane

Pri uporabi efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata skupaj s hrano se lahko poveča izpostavljenost efavirenz (glejte poglavje 5.2) in lahko pride do povečanja pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8.). Priporočamo, da se efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat jemlje na prazen želodec, po možnosti pred spanjem.

Bolezni jeter

Farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih s pomembnimi obstoječimi jetrnimi boleznimi niso ugotovili (glejte poglavje 5.2). Uporaba efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) in se ne priporoča pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Ker efavirenz presnavlja predvsem sistem CYP, je pri uporabi efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z blago jetrno okvaro potrebna previdnost. Pri teh bolnikih je treba pozorno spremljati neželene učinke efavirenza, zlasti simptome v živčevju. Za ocenjevanje njihove jetrne bolezni je treba redno opravljati laboratorijske preiskave (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z obstoječo motnjo delovanja jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, je pogostnost nepravilnosti v delovanju jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART – combination antiretroviral therapy) večja, zato jih je treba spremljati skladno s standardno prakso. Če obstaja dokaz za poslabšanje jetrne bolezni ali če se pojavijo trdovratna zvišanja serumskih transaminaz na več kot 5-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je treba pretehtati korist nadaljevanja zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom in možna tveganja pomembne toksičnosti za jetra. Pri takih bolnikih je treba pretehtati možnost prekinitve ali prenehanja zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje jetrnih encimov priporočamo tudi pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, povezana s toksičnostjo za jetra.

Jetrne dogodki

Iz obdobja po začetku trženja obstajajo poročila o jetrni odpovedi, ki se je pojavila pri bolnikih brez predhodno obstoječe bolezni jeter ali drugih opredeljivih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih je treba razmisliti o nadziranju jetrnih encimov, ne glede na predhodni obstoj jetrne disfunkcije ali drugih dejavnikov tveganja.

Bolniki s sočasno okužbo z virusom HIV in hepatitisom B (HBV) ali C (HCV)

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo zdravljenje CART, je tveganje za hude in potencialno smrtne neželene učinke v jetrih povečano.

Zdravniki morajo za optimalno obravnavo okužbe z virusom HIV pri bolnikih, sočasno okuženih s HBV, upoštevati trenutne smernice za zdravljenje okužbe s HIV.

V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C glejte tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Varnost in učinkovitost efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata nista bili raziskovani za zdravljenje kronične okužbe s HBV. Pri farmakodinamičnih študijah samostojnega in kombiniranega zdravljenja z emtricitabinom in tenofovirjem so ugotovili delovanje proti HBV (glejte poglavje 5.1). Omejene klinične izkušnje kažejo, da emtricitabin in dizoproksiltenofovirat v protiretrovirusnem kombiniranem zdravljenju za nadzor okužbe s HIV kažeta delovanje proti HBV. Prekinitve zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV je lahko povezana s hudim akutnim poslabšanjem hepatitisa. Bolnike s sočasno okužbo s HIV in HBV, ki prekinejo zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom, je treba skrbno nadzorovati s kliničnim in laboratorijskim sledenjem vsaj še štiri mesece po prekinitvi zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom. Mogoče bo upravičena ponovna uvedba zdravljenja hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo ali cirozo jeter prekinitve zdravljenja ni priporočljiva, poslabšanje hepatitisa po zdravljenju namreč lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

Podaljšanje intervala QTc

Pri uporabi efavirenza so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri uporabi pri bolnikih z večjim tveganjem za torsade de pointes ali pri sočasni uporabi z zdravilom, ki ima znano

tveganje za torsade de pointes, je treba razmisliti o alternativah efavirenz/emtricitabinu/dizoproksiltenofoviratu.

Psihiatrični simptomi

Pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, so poročali o psihiatričnih neželenih učinkih. Videti je, da je pri bolnikih s psihiatričnimi boleznimi v anamnezi, tveganje za resne psihiatrične neželene učinke večje. Zlasti huda depresija je bila pogostejša pri bolnikih z depresijo v anamnezi. V postmarketinškem obdobju so poročali tudi o hudi depresiji, smrti zaradi samomora, blodnjah, vedenju, podobnem psihozam in katatoniji. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava simptomov, kot so huda oblika depresije, psihoza ali misel na samomor, nemudoma posvetujejo z zdravnikom, ki bo ocenil, ali so simptomi povezani z jemanjem efavirenta, in če je tako, odločil, ali je tveganje nadaljevanja zdravljenja z efavirentom večje od koristi (glejte poglavje 4.8).

Simptomi živčevja

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli 600 mg efavirenta na dan, so pogosto poročali o neželenih učinkih, ki so med drugim vključevali naslednje simptome: omotico, nespečnost, somnolenco, motnje koncentracije in nenormalne sanje. Omotico so opazili tudi v kliničnih študijah z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom. V kliničnih študijah z emtricitabinom so poročali tudi o glavobolu (glejte poglavje 4.8). Simptomi živčevja, povezani z uporabo efavirenta, se navadno pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dneh zdravljenja in običajno minejo po prvih dveh do štirih tednih. Bolnikom je treba povedati, da se bodo ti običajni simptomi, če se pojavijo, najverjetneje z nadaljevanjem zdravljenja izboljšali in ne napovedujejo poznejšega pojava katerih koli manj pogostih psihiatričnih simptomov.

Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, so opazili konvulzije, navadno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi. Pri bolnikih, ki sočasno prejema antikonvulzive, ki se primarno presnavljajo v jetrih, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, je morda potrebno redno spremljanje plazemske koncentracije. V študiji medsebojnega delovanja med zdravili so se plazemske koncentracije karbamazepina zmanjšale pri sočasni uporabi karbamazepina z efavirentom (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi je potrebna previdnost.

Ledvična okvara

Uporabe efavirenta/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 50 ml/min) ne priporočamo. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebna prilagoditev odmerkov emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Uporabi efavirenta/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se je treba izogibati pri sočasni ali nedavni uporabi nefrotoksičnih zdravil. Če se sočasni uporabi efavirenta/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, amfotericina B, foskarneta, ganciklovirja, pentamidina, vankomicina, cidofovirja, interlevkina-2) ni mogoče izogniti, je treba ledvično funkcijo nadzorovati tedensko (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju efavirenta/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata z NSAID je treba ustrezno nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri klinični uporabi dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom je priporočljivo določiti kreatininski očistek pri vseh bolnikih in spremljati delovanje ledvic (očistek kreatinina in koncentracija fosfatov v serumu) po dveh do štirih tednih zdravljenja, po treh mesecih zdravljenja in zatem vsake tri do šest mesecev pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za ledvice. Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic v anamnezi ali pri bolnikih s tveganjem za motnje v delovanju ledvic je treba pogosteje spremljati delovanje ledvic.

Če je pri katerem koli bolniku, ki prejema efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, koncentracija fosfata v serumu $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ali če se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je treba delovanje ledvic znova oceniti v enem tednu, vključno z meritvami koncentracije glukoze v krvi, kalija v krvi in glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Ker je efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat zdravilo s kombiniranimi odmerki, spreminjanje intervala odmerjanja posameznih učinkovin ni mogoče, zato je treba pri bolnikih s potrjenim kreatininskim očistkom < 50 ml/min ali zmanjšano koncentracijo fosfata v serumu na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom prekiniti. O prekinitvi zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog. Kadar je indicirana prekinitve zdravljenja z eno izmed učinkovin efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ali če je potrebna prilagoditev odmerka, so efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat na voljo v ločenih zdravilih.

Učinki na kosti

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno renalno tubulopatijo, ki jo povzroča dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne gostote kosti (MGK). V 144-tedenski nadzorovani klinični študiji (GS-99-903), v kateri so primerjali dizoproksiltenofovirat s stavudinom v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri odraslih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so v obeh skupinah opazili majhno zmanjšanje MGK kolka in hrbtenice. Po 144 tednih so bila zmanjšanja MGK hrbtenice in spremembe kostnih bioloških označevalcev glede na izhodiščno vrednost pri skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, pomembno večje. Zmanjšanje MGK v kolku je bilo v tej skupini pomembno večje v prvih 96 tednih. Vendar v 144 tednih te študije ni bilo povečanega tveganja za zlome ali dokazov za klinično pomembne kostne anomalije.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MGK opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom kot delom režima, ki je vseboval okrepljenega zaviralca proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoproksiltenofovirata na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Pri sumu na pojav anomalij na kosteh ali njihovem odkritju je potrebno ustrezno posvetovanje.

Kožne reakcije

Pri posameznih učinkovinah efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata so poročali o blagem do zmernem izpuščaju. Izpuščaj, povezan z efavirenzom, se običajno izboljša z nadaljevanjem zdravljenja. Ustrezni antihistaminiki in/ali kortikosteroidi lahko izboljšajo prenosljivost in pospešijo izginotje izpuščaja. O hudem izpuščaju, ki ga spremljajo mehurji, vlažna deskvamacija ali ulceracija, so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzom (glejte poglavje 4.8). Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1-odstotna. Jemanje efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije hud izpuščaj, ki ga spremljajo mehurji, deskvamacija, težave s sluznico ali zvišana telesna temperatura. Izkušnje z efavirenzom pri bolnikih, ki so prenehali jemati druga protiretrovirusna zdravila razreda nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (non-nucleoside reverse

transcriptase inhibitor – NNRTI), so omejene. Uporaba efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne priporoča pri bolnikih, ki so med jemanjem NNRTI že imeli življenjsko nevarne kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih merah vplivajo na mitohondrijsko delovanje, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi zdravljenja CART lahko pride do vnetne reakcije na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene, ki povzročijo resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne splošne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (nekoč znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli vnetne simptome je treba oceniti in po potrebi uvesti zdravljenje.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka pa je zelo spremenljiv in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo zdravljenju CART. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave pri gibanju.

Bolniki z mutacijami virusa HIV-1

Uporabi efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se je treba izogibati pri bolnikih, ki so okuženi z virusom HIV-1 z mutacijami K65R, M184V/I ali K103N (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

Starejši

Efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Pri starejših bolnikih je bolj verjetno, da imajo zmanjšano delovanje jeter ali ledvic, zato je pri zdravljenju z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri starejših bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 7,5 mg natrijevega metabisulfita na odmerek, kar lahko redko povzroči hude preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To zdravilo vsebuje 105,5 mg laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker vsebuje zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, se pri uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko pojavijo katera koli medsebojna delovanja, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. Študije medsebojnega delovanja teh učinkovin so opravili samo pri odraslih.

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat se kot fiksna kombinacija odmerkov ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo učinkovini emtricitabin ali dizoproksiltenofovirat. Efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme sočasno uporabljati z zdravili, ki vsebujejo efavirenz, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka, npr. z rifampicinom (glejte poglavje 4.2). Zaradi podobnosti z emtricitabinom se efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin. Efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati skupaj z adefovirdipivoksilatom ali z zdravili, ki vsebujejo alafenamidtenofovirat.

Efavirenz *in vivo* inducira encime CYP3A4, CYP2B6 in UGT1A1. Plazemske koncentracije spojin, ki so substrati teh encimov, se lahko znižajo pri sočasni uporabi z efavirenzom. Efavirenz je morda induktor encimov CYP2C19 in CYP2C9; vendar pa so *in vitro* opazili tudi zaviranje in neto učinek sočasne uporabe s substrati teh encimov ni razjasnjen (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in metamizola, ki je induktor presnovnih encimov, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči zmanjšanje plazemskih koncentracij efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata, kar lahko zmanjša klinično učinkovitost. Zato je pri sočasni uporabi metamizola in efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata potrebna previdnost; po potrebi je treba spremljati klinični odziv in/ali koncentracije zdravil.

Izpostavljenost efavirenzu se lahko poveča, kadar se uporablja z zdravili (npr. z ritonavirjem) ali hrano (npr. s sokom grenivke), ki zavirajo delovanje encimov CYP3A4 ali CYP2B6. Snovi ali pripravki rastlinskega izvora (npr. izvlečki ginka in šentjanževke), ki inducirajo ta encima, lahko pripomorejo k zmanjšanju plazemske koncentracije efavirenza. Sočasna uporaba s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba izvlečkov ginka (*Ginkgo biloba*) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Študije *in vitro* in klinične študije farmakokinetičnega medsebojnega delovanja so pokazale, da je možnost medsebojnega delovanja zaradi CYP, ki vključuje emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, z drugimi zdravili nizka.

Medsebojna delovanja s kanabinoidnimi testi

Efavirenz se ne veže na kanabinoidne receptorje. Pri nekaterih presejalnih testih, izvedenih pri neokuženih prostovoljcih in prostovoljcih, okuženih z virusom HIV, ki so dobivali efavirenz, so poročali o lažno pozitivnih kanabinoidnih urinskih testih. V teh primerih je priporočeno izvesti potrjevalne preskuse z bolj specifično metodo, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija.

Kontraindikacije za sočasno uporabo

Efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati sočasno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimizidom, bepridilom ali alkaloidi rženih rožičkov (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom), ker bi zaviranje njihove presnove lahko povzročilo hude, življenjsko nevarne neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Sočasna uporaba efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata z elbasvirjem/grazoprevirjem je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.3 in preglednico 1).

Vorikonazol: Sočasna uporaba standardnih odmerkov efavirenz in vorikonazola je kontraindicirana. Ker je efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, se odmerek efavirenz ne more spremeniti, zato se vorikonazol in efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat ne smeta uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.3 in tabelo 1).

Šentjanževka (Hypericum perforatum): Sočasna uporaba efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in šentjanževke ali pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, je kontraindicirana. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracije efavirenz v plazmi, ker šentjanževka inducira presnovne encime in/ali transportne proteine. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj z njenim jemanjem preneha. Nato je treba preveriti koncentracije virusa in, če je mogoče, koncentracije efavirenz. Koncentracije efavirenz se lahko ob prekinitvi jemanja šentjanževke povečajo. Indukcijski učinek šentjanževke lahko traja vsaj še 2 tedna po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki podaljšajo interval QT: Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat je kontraindiciran pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QTc in lahko vodijo v torsade de pointes, kot so: antiaritmiki razreda IA in III, nevroleptiki in antidepresivi, določeni antibiotiki, vključno z nekaterimi učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki, določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, določeni antimalariki in metadon (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovana sočasna uporaba z drugimi zdravili

Atazanavir/ritonavir: Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje atazanavirja/ritonavirja v kombinaciji z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom. Zato sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ne priporočamo (glejte tabelo 1).

Didanozin: Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in didanozina ne priporočamo (glejte tabelo 1).

Sofosbuvir/velpatasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir: Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4 in tabelo 1).

Prazikvantel: Sočasna uporaba efavirenz s prazikvantelom ni priporočljiva zaradi pomembnega zmanjšanja koncentracij prazikvantela v plazmi, s tveganjem za neuspeh zdravljenja zaradi povečane

presnove v jetrih, ki jo povzroča efavirenz. Če je kombinacija potrebna, je mogoče razmisliti o povečanju odmerka prazikvantela.

Zdravila, ki se izločajo skozi ledvice: Emtricitabin in tenofovir se izločata predvsem skozi ledvice, zato sočasna uporaba efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), lahko zviša serumske koncentracije emtricitabina, tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Uporabi efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se je treba izogibati pri sočasni ali nedavni uporabi nefrotoksičnih zdravil. Med takimi zdravili so tudi aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2 (glejte poglavje 4.4).

Druga medsebojna delovanja

Medsebojna delovanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ali posameznih učinkovin tega zdravila z drugimi zdravili so navedena v tabeli 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom „↑“, zmanjšanje z znakom „↓“, brez spremembe z znakom „↔“, dvakrat dnevno z „b.i.d.“, enkrat dnevno s „q.d.“ in enkrat vsakih 8 ur s „q8h“). 90-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

Tabela 1: Medsebojna delovanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ali posameznih učinkovin tega zdravila z drugimi zdravili

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|--|--|---|
| Zdravila za zdravljenje okužb | | |
| Protivirusne učinkovine proti virusu HIV | | |
| Zaviralci proteaze | | |
| Atazanavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.) | Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10) Sočasno dajanje atazanavirja/ritonavirja s tenofovirjem je povzročilo povečano izpostavljenost tenofovirju. Višje koncentracije tenofovirja bi lahko okrepile neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z motnjami delovanja ledvic. | Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ne priporočamo. |
| Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., vsi dani s hrano) | Atazanavir (popoldan): AUC: ↔* (↓ 9 % do ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 do ↓ 51) | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|--|--|---|
| Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., vsi dani s hrano) | Atazanavir (popoldan): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % do ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % do ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) * Pri primerjavi atazanavirja 300 mg/ritonavirja 100 mg q.d. zvečer brez efavirena. To zmanjšanje atazanavirja C _{min} lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. ** Na osnovi predhodnih primerjav. Sočasna uporaba efavirena in atazanavirja ni priporočljiva. | |
| Atazanavir/ritonavir/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * nižji od priporočenih odmerkov, podobno se pričakuje pri priporočenih odmerkih. | Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukcija CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (zaviranje CYP3A4) | Pri uporabi efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem 800/100 mg enkrat na dan se C _{min} darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat z darunavirjem/ritonavirjem, je treba uporabljati režim |
| Darunavir/ritonavir/dizoprosiltenofovirat (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) * nižji od priporočenih odmerkov | Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 % | darunavirja/ritonavirja 600/100 mg dvakrat na dan. Previdnost je potrebna pri uporabi darunavirja/ritonavirja v kombinaciji z |
| Darunavir/ritonavir/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. Glede na različne poti izločanja medsebojno delovanje ni pričakovano. | efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom. Glejte vrstico o ritonavirju spodaj. Spremljanje ledvične funkcije je lahko indicirano, zlasti pri bolnikih z že obstoječo sistemsko ali ledvično boleznijo ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila. |
| Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) | Ni klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. | Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in fosamprenavir/ritonavir se lahko daje sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. |
| Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | Glejte vrstico o ritonavirju spodaj. |
| Fosamprenavir/ritonavir/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|---|--|--|
| Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.) | Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Podobno zmanjšanje izpostavljenosti indinavirju je bilo opaženo, kadar je bila dana kombinacija indinavirja 1000 mg q8h in efavirena 600 mg q.d. (indukcija CYP3A4). Glede sočasnega dajanja efavirena in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze glejte poglavje o ritonavirju spodaj. | Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje indinavirja v kombinaciji z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom. Kliničnega pomena zmanjšanih koncentracij indinavirja niso ugotovili, vendar je treba stopnjo opaženega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja upoštevati pri izbiri režima zdravljenja, pri katerem se uporabljata tako efavirenz, učinkovina efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata, kot indinavir. |
| Indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.) | Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Indinavir/dizoproksiltenofovirat (800 mg q8h/245 mg q.d.) | Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Lopinavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) | Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66) Višje koncentracije tenofovirja bi lahko okrepile neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z motnjami delovanja ledvic. | Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje lopinavirja/ritonavirja v kombinaciji z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom. Sočasne uporabe lopinavirja/ritonavirja in efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ne priporočamo. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenta/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirent 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|---|--|---|
| Lopinavir/ritonavir v obliki mehkih kapsul ali peroralne raztopine/efavirent | Zaradi znatnega zmanjšanja izpostavljenosti lopinavirju je bilo treba prilagoditi odmere lopinavirja/ritonavirja. Pri uporabi v kombinaciji z efavirentom in tema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze je 533/133 mg lopinavirja/ritonavirja (v obliki mehkih kapsul) dvakrat na dan povzročilo podobne koncentracije lopinavirja v plazmi kot pri uporabi lopinavirja/ritonavirja (v obliki mehkih kapsul) 400/100 mg dvakrat na dan brez efavirenta (predhodni podatki). | |
| Lopinavir/ritonavir v obliki tablet/efavirent (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) | Koncentracije lopinavirja: ↓ 30–40 % Koncentracije lopinavirja: podobne koncentracijam lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno brez efavirenta. Pri dajanju skupaj z efavirentom je treba prilagoditi odmere lopinavirja/ritonavirja. Glede sočasnega dajanja efavirenta in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze glejte poglavje o ritonavirju spodaj. | |
| Lopinavir/ritonavir/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|---|--|---|
| Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) | Ritonavir: AUC zjutraj: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC zvečer: ↔ C _{max} zjutraj: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C _{max} zvečer: ↔ C _{min} zjutraj: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86) C _{min} zvečer: ↑ 24 % (↑ 3 do ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46) (zaviranje oksidativne presnove, pri katerem posreduje encim CYP) Kadar so efavirenz dajali skupaj s 500 mg ali 600 mg ritonavirja dvakrat na dan, bolniki te kombinacije niso dobro prenašali (pojavi so se na primer omotica, navzea, parestezija in povečane vrednosti jetrnih encimov). Zadostnih podatkov o prenašanju efavirena v kombinaciji z majhnimi odmerki ritonavirja (100 mg, enkrat ali dvakrat na dan) ni na voljo. | Sočasne uporabe ritonavirja v 600-miligramskih odmerkih in efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata ne priporočamo. Pri uporabi efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja je treba upoštevati možnost povečanja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z efavirenzom, zaradi morebitnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj. |
| Ritonavir/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Ritonavir/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Sakvinavir/ritonavir/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. Glede sočasnega dajanja efavirena in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze glejte poglavje o ritonavirju zgoraj. | Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje sakvinavirja/ritonavirja v kombinaciji z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom. Sočasne uporabe sakvinavirja/ritonavirja in efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata ne priporočamo. Uporaba efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata v kombinaciji s sakvinavirjem kot edinim zaviralcem proteaze ni priporočljiva. |
| Sakvinavir/ritonavir/dizoprosiltenofovirat | Klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj pri sočasnem dajanju dizoprosiltenofovirata skupaj s sakvinavirjem, okrepljenim z ritonavirjem, ni bilo. | |
| Sakvinavir/ritonavir/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|--|---|---|
| Antagonist CCR5 | | |
| Maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) | Maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracij efavirena niso merili, učinki niso pričakovani. | Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje maravirok. |
| Maravirok/dizoproksiltenofovirat (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) | Maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentracij tenofovirja niso merili, učinki niso pričakovani. | |
| Maravirok/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Zaviralec prenosa niza integraze | | |
| Raltegravir/efavirenz (400 mg en odmerk/-) | Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukcija UGT1A1) | Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat in raltegravir se lahko uporabljata sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. |
| Raltegravir/dizoproksiltenofovirat (400 mg b.i.d./-) | Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mehanizem medsebojnega delovanja ni znan) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 % | |
| Raltegravir/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| NRTI in NNRTI | | |
| NRTI/efavirenz | Specifičnih študij medsebojnega delovanja z efavirenzom in zdravili NRTI, razen z lamivudinom, zidovudinom in dizoproksiltenofoviratom, niso opravili. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja niso ugotovili in ga ni pričakovati, saj se NRTI presnavljajo po drugi poti kot efavirenz in ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja. | Zaradi podobnosti med lamivudinom in emtricitabinom, učinkovino efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata, se efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat ne sme uporabljati sočasno z lamivudinom (glejte poglavje 4.4). |
| NNRTI/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | Ker uporaba dveh zdravil iz skupine NNRTI ni pokazala koristi pri učinkovitosti in varnosti, sočasne uporabe efavirena/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in drugega NNRTI ne priporočamo. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|---|---|---|
| Didanozin/dizoprosiltenofovirat | Sočasno dajanje dizoprosiltenofovirata in didanozina povzroči 40- do 60-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu. | Sočasne uporabe efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata in didanozina ne priporočamo. |
| Didanozin/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | Povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina pri odmerku 400 mg na dan je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajcelične interakcije, ki je povečala količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasno zdravljenje z zmanjšanim odmerkom didanozina (250 mg) in dizoprosiltenofoviratom je bilo v več preizkušeni kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV 1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha. |
| Didanozin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Protivirusne učinkovine proti hepatitisu C | | |
| Elbasvir/grazoprevir + efavirenz | <p>Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (indukcija CYP3A4 ali P-gp – učinek na elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (indukcija CYP3A4 ali P-gp – učinek na grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> | Sočasna uporaba efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir. Ta izguba je posledica pomembnega zmanjšanja koncentracij elbasvirja/grazoprevirja v plazmi, ki jih povzroči indukcija CYP3A4 ali P-gp. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila zaelbasvir/grazoprevir |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|---|--|---|
| glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz | <i>Pričakovano:</i> glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓ | Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja z efavirenzom, sestavino zdravila efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, lahko močno zmanjša koncentracije glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi, kar povzroči zmanjšan terapevtski učinek. Sočasne uporabe glekaprevirja/pibrentasvirja z zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat ne priporočamo. Za več informacij glejte navodilo za predpisovanje glekaprevirja/pibrentasvirja. |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 do ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197) | Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4). |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|--|--|---|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 do ↑ 143) | Pričakuje se, da sočasno dajanje efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja zmanjša koncentracije velpatasvirja in voksilaprevirja v plazmi. Sočasne uporabe efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Interakcije so preučili samo s sofosbuvirjem/velpatasvirjem. <i>Pričakovano:</i> voksilaprevir: ↓ | |
| Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔ | Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat in sofosbuvir se lahko daje sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovira (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|---|--|---|
| Antibiotiki | | |
| Klaritromicin/efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.) | Klaritromicin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 do ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Pri 46 % neokuženih prostovoljnih se je med jemanjem efavirena s klaritromicinom pojavil izpuščaj. | Klinični pomen teh sprememb v koncentracijah klaritromicina v plazmi ni znan. Morda bi bilo dobro razmisliti o možnosti uporabe alternativ za klaritromicin (npr. azitromicin). Drugih makrolidnih antibiotikov, kot je eritromicin, v kombinaciji z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofovira niso preučevali. |
| Klaritromicin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Klaritromicin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami | | |
| Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 do ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4) | Pri sočasni uporabi z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofovira je treba dnevni odmerek rifabutina povečati za 50 %. Pri režimih, kjer se rifabutin daje 2- ali 3-krat na teden v kombinaciji z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofovira, je treba razmisliti o možnosti podvojitve odmerka rifabutina. Klinični učinek te prilagoditve odmerka še ni ustrezno ovrednoten. Pri prilagoditvi odmerka je treba upoštevati bolnikovo prenašanje in virološki odziv (glejte poglavje 5.2). |
| Rifabutin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Rifabutin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|---|---|--|
| Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 in CYP2B6) | Če se efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več, lahko dodatni odmerek 200 mg efavirenza na dan (skupno 800 mg) omogoči izpostavljenost zdravilu, podobno dnevni odmerku efavirenza 600 mg, če se vzame brez rifampicina. Klinični učinek te prilagoditve odmerka še ni ustrezno ovrednoten. Pri prilagoditvi odmerka je treba upoštevati bolnikovo prenašanje in virološki odziv (glejte poglavje 5.2). Prilagoditve odmerka rifampicina pri sočasni uporabi z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom ne priporočamo. |
| Rifampicin/dizoproksiltenofovirat (600 mg q.d./ 245 mg q.d.) | Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |
| Rifampicin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Antimikotiki | | |
| Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) | Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (zmanjšanje koncentracij itrakonazola: indukcija CYP3A4) Hidroksiittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Ker za kombinacijo itrakonazola skupaj z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom ni mogoče dati priporočila za odmerjanje, je treba pretehtati možnost uporabe drugega antimikotika. |
| Itrakonazol/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Itrakonazol/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Pozakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.) | Pozakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukcija UDP-G) | Sočasni uporabi pozakonazola in efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se je treba izogibati, razen če so koristi za bolnika večje od tveganja. |
| Pozakonazol/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Pozakonazol/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|---|---|--|
| Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.) | Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitivno zaviranje oksidativne presnove) Sočasna uporaba standardnih odmerkov efavirenza in vorikonazola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). | Ker je efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, se odmerek efavirenza ne more spremeniti, zato se vorikonazol in efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat ne smeta uporabljati sočasno. |
| Vorikonazol/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Vorikonazol/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Antimalariki | | |
| Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 odmerkov po 4 tablete v obdobju 3 dni/600 mg q.d.) | Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihidroartemizinin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4) | Ker lahko zmanjšane koncentracije artemetra, dihidroartemizinina ali lumefantrina povzročijo zmanjšanje učinkovitosti proti malariji, je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in tablet artemetra/lumefantrina. |
| Artemeter/lumefantrin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Artemeter/lumefantrin/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Atovakvon in progvanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg enkratni odmerek/600 mg q.d.) | Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61) Progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔ | Treba se je izogibati sočasnemu dajanju atovakvona/progvanila z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom. |
| Atovakvon in progvanil hidroklorid/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Atovakvon in progvanil hidroklorid/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|--|--|--|
| ANTIKONVULZIVI | | |
| Karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 do ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 do ↓ 53) (zmanjšanje koncentracij karbamazepina: indukcija CYP3A4; zmanjšanje koncentracij efavirena: indukcija CYP3A4 in CYP2B6) Sočasno dajanje večjih odmerkov efavirena ali karbamazepina ni bilo preučevano. | Za kombinacijo efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata in karbamazepina ni mogoče dati priporočila za odmerjanje. Pretehtati je treba možnost uporabe drugega antikonvulziva. Redno je treba spremljati koncentracije karbamazepina v plazmi. |
| Karbamazepin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Karbamazepin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Fenitoin, fenobarbital in drugi antikonvulzivi, ki so substrati izocimov CYP | Medsebojnega delovanja z efavirenzom, emtricitabinom ali dizoprosiltenofoviratom niso preučevali. Pri sočasni uporabi z efavirenzom obstaja možnost zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij fenitoina, fenobarbitala in drugih antikonvulzivov, ki so substrati izocimov CYP z efavirenzom. | Pri sočasnem dajanju efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata z drugim antikonvulzivom, ki je substrat izocimov CYP, je treba redno spremljati koncentracije antikonvulzivov. |
| Valprojska kislina/efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) | Ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre efavirena. Nekaj podatkov kaže, da ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre valprojske kisline. | Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in valprojsko kislino se lahko daje sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. Bolnike je treba spremljati glede možnosti epileptičnih napadov. |
| Valprojska kislina/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Valprojska kislina/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|--|--|--|
| Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja ni pričakovati, saj se vigabatrin in gabapentin izločata izključno z urinom v nespremenjeni obliki ter ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja kot pri efavirenz. | Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in vigabatrin ali gabapentin se lahko daje sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. |
| Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Vigabatrin/dizoprosiltenofovirat Gabapentin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| ANTIKOAGULANTI | | |
| Varfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. Efavirenz lahko zviša ali zniža plazemske koncentracije varfarina ali acenokumarola in njegove učinke. | Pri sočasni uporabi z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom bo morda treba prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola. |
| ANTIDEPRESIVI | | |
| Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) | | |
| Sertralin/efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 do ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4) | Pri sočasni uporabi z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom je treba glede na klinični odziv povečati odmerek sertralina. |
| Sertralin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Sertralin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Paroksetin/efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Paroksetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in paroksetin se lahko daje sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. |
| Paroksetin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Paroksetin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|--|---|--|
| Fluoksetin/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ker ima fluoksetin podobni presnovni profil kot paroksetin, tj. močno zavira CYP2D6, tudi pri fluoksetinu ni pričakovati medsebojnega delovanja. | Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in fluoksetin se lahko daje sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. |
| Fluoksetin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Fluoksetin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina | | |
| Bupropion/efavirenz [150 mg en odmerek (podaljšano sproščanje)/600 mg q.d.] | Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 47) Hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6) | Odmerek bupropiona je treba povečati glede na klinični odziv, vendar se največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme preseči. Prilagoditev odmerka efavirena ni potrebna. |
| Bupropion/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Bupropion/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI SRCA IN OŽILJA | | |
| Zaviralci kalcijevih kanalčkov | | |
| Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75) Desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povečanje farmakokinetičnih parametrov efavirena ni obravnavano kot klinično pomembno. | Pri sočasnem dajanju z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom je treba odmerek diltiazema prilagajati glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za diltiazem). |
| Diltiazem/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Diltiazem/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|---|---|--|
| Verapamil, felodipin, nifedipin in nikardipin | Medsebojnega delovanja z efavirenzom, emtricitabinom ali dizoprosiltenofoviratom niso preučevali. Pri sočasni uporabi efavirenza in zaviralca kalcijevih kanalčkov, ki je substrat za encim CYP3A4, obstaja možnost za zmanjšanje plazemskih koncentracij zaviralca kalcijevih kanalčkov. | Pri sočasnem dajanju z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom je treba odmerke zaviralcev kalcijevih kanalčkov prilagajati glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec kalcijevih kanalčkov). |
| ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV | | |
| Zaviralci HMG Co-A reduktaze | | |
| Atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51) Skupni aktivni zaviralci HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26) | Raven holesterola je treba redno spremljati. Pri sočasnem dajanju atorvastatina z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom je treba odmere atorvastatina prilagoditi (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za atorvastatin). |
| Atorvastatin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Atorvastatin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 do ↑ 12) | Raven holesterola je treba redno spremljati. Pri sočasnem dajanju pravastatina z |
| Pravastatin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom je treba |
| Pravastatin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | odmerek pravastatina prilagoditi (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za pravastatin). |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg) |
|---|---|--|
| Simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79) Simvastatin v obliki kisline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58) Skupni aktivni zaviralci HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Sočasna uporaba efavirena z atorvastatinom, pravastatinom ali simvastatinom ni vplivala na vrednosti AUC ali C _{max} . | Raven holesterola je treba redno spremljati. Pri sočasnem dajanju simvastatina z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom je treba odmerek simvastatina prilagoditi (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za simvastatin). |
| Simvastatin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Simvastatin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Rosuvastatin/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. Rosuvastatin se v glavnem izloča nespremenjen prek blata, zato interakcij z efavirenzom ni pričakovati. | Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in rosuvastatin se lahko daje sočasno in prilagoditev odmerka ni potrebna. |
| Rosuvastatin/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Rosuvastatin/dizoprosiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| HORMONSKA KONTRACEPCIJSKA SREDSTVA | | |
| Peroralno: Etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 to ↓ 25) Norelgestromin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) Levonorgestrel (aktivni presnovek): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija presnove) Efavirenz: ni klinično pomembnega medsebojnega delovanja. Klinični pomen teh učinkov ni znan. | Poleg hormonskih kontracepcijskih sredstev je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6). |
| Etinilestradiol/dizoprosiltenofovirat (-/245 mg q.d.) | Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenta/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirent 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|--|---|--|
| Norgestimat/etinilestradiol/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Injiciranje: Depomedroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirent (150 mg i.m., en odmerek DMPA) | Trimesečna študija o medsebojnem delovanju zdravil ni pokazala pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih MPA pri preiskovancih, ki so prejeli protiretrovirusno zdravljenje z efavirentom, in pri preiskovancih, ki niso prejeli nobenega protiretrovirusnega zdravljenja. Do podobnih rezultatov so prišli tudi drugi raziskovalci, čeprav so bile koncentracije MPA v plazmi v drugi študiji bolj spremenljive. V obeh študijah so koncentracije progesterona v plazmi preiskovancev, ki so prejeli efavirent in DMPA, ostale nizke, skladno s supresijo ovulacije. | Ker je na voljo le malo podatkov, je treba poleg hormonskih kontracepcijskih sredstev uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6). |
| DMPA/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| DMPA/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Vsadek: Etonogestrel/efavirent | Pričakuje se lahko zmanjšana izpostavljenost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, izpostavljenih efavirentu, občasno poročali o neučinkovitosti kontracepcije z etonogestrelom. | Poleg hormonskih kontracepcijskih sredstev je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6). |
| Etonogestrel/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Etonogestrel/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|--|--|---|
| IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA | | |
| Imunosupresivi, ki jih presnavlja CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz | Medsebojnega delovanja niso preučevali. Možnost ↓ izpostavljenosti imunosupresivu (indukcija CYP3A4). Ni pričakovati vpliva teh imunosupresivov na izpostavljenost efavirencu. | Morda bo treba prilagoditi odmerek imunosupresiva. Pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z efavirencem/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracij imunosupresiva najmanj dva tedna (dokler niso dosežene stabilne koncentracije). |
| Takrolimus/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.) | Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Dizoproksiltenofovirat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ | |
| OPIOIDI | | |
| Metadon/efavirenz (35–100 mg q.d./ 600 mg q.d.) | Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) V študiji pri intravenskih uživalcih drog, okuženih z virusom HIV, je sočasna uporaba efavirenza in metadona povzročila zmanjšanje ravni metadona v plazmi in znake odtegnitve od opiatov. Za ublažitev odtegnitvenih znakov so povečali odmerek metadona v povprečju za 22 %. | Treba se je izogibati sočasni uporabi z efavirencem/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom zaradi nevarnosti podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.3). |
| Metadon/dizoproksiltenofovirat (40–110 mg q.d./ 245 mg q.d.) | Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | |
| Metadon/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Učinki na koncentracije zdravil Povprečna sprememba odstotka pričakovane izpostavljenosti (AUC), C _{max} , C _{min} z 90-odstotnimi intervali zaupanja, če so na voljo (mehanizem) | Priporočilo glede sočasnega dajanja efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovira (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg) |
|---|---|---|
| Buprenorfin/nalokson/efavirenz | Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ni klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. | Kljub zmanjšanju izpostavljenosti buprenorfinu nobeden od bolnikov ni kazal odtegnitvenih simptomov. Pri sočasni uporabi z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovira morda ne bo treba prilagoditi odmerka buprenorfina. |
| Buprenorfin/nalokson/emtricitabin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |
| Buprenorfin/nalokson/dizoproksiltenofovirat | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | |

¹ Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku.

Študije, opravljene z drugimi zdravili

Pri sočasnem dajanju efavirenza in azitromicina, cetirizina, fosamprenavirja/ritonavirja, lorazepama, zidovudina, antacidov, ki vsebujejo aluminijev/magnezijev hidroksid, famotidina ali flukonazola, ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj. Možnosti medsebojnih delovanj efavirenza z drugimi azolskimi antimikotiki, kot je ketokonazol, niso raziskovali.

Klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj pri sočasnem dajanju emtricitabina in stavudina, zidovudina ali famciklovirja ni bilo. Klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj prav tako ni bilo pri sočasnem dajanju dizoproksiltenofovira in emtricitabina ali ribavirina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi (glejte spodaj in poglavje 5.3)

Ženske, ki prejemajo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, naj ne zanosijo. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovira opraviti test nosečnosti.

Kontracepcija pri moških in ženskah

V času zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovira je treba vedno uporabljati mehansko kontracepcijo v kombinaciji z drugimi kontracepcijskimi metodami (na primer s peroralnimi ali drugimi hormonskimi kontraceptivi, glejte poglavje 4.5). Zaradi dolgega razpolovnega časa efavirenza priporočamo uporabo ustrezne kontracepcije še 12 tednov po prekinitvi zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovira.

Nosečnost

Efavirenz: Retrospektivno so poročali o šestih primerih, kjer so bile ugotovitve skladne z okvaro nevralne cevi, vključno z meningiomielokelo, v vseh teh primerih pa so bile matere v prvem trimesečju izpostavljene efavirenu v okviru zdravljenja. Poročali so o dveh dodatnih primerih (1 prospektivnem in 1 retrospektivnem), vključno z dogodki, ki so bili skladni z okvaro nevralne cevi, pri kombinirani tableti efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovira s fiksnimi odmerki. Vzročna zveza med temi dogodki in uporabo efavirenza ni bila dokazana, skupno število nosečnic, izpostavljenih efavirenu v okviru zdravljenja, pa ni znano. Ker do okvar nevralne cevi pride samo v prvih 4 tednih

razvoja plodu (ko se nevrnalne cevi zaprejo), bi to potencialno tveganje zadevalo ženske, izpostavljene efavirenu v prvem trimesečju nosečnosti.

Julija 2013 so v Registru nosečnosti za protiretrovirusna zdravila (Antiretroviral Pregnancy Registry – APR) prejeli prospektivna poročila o 904 nosečnostih, pri katerih so bile ženske v prvem trimesečju v okviru zdravljenja izpostavljene efavirenu, število živorojenih otrok pa je bilo 766. Poročajo o enem primeru otroka z okvaro nevrnalne cevi, pogostost in vzorec drugih okvar plodu pa sta bila podobna kot pri otrocih, ki v okviru zdravljenja niso bili izpostavljeni efavirenu, in tistih s HIV-negativnimi kontrolnimi vzorci. Pojavnost okvar nevrnalne cevi pri prebivalstvu na splošno je od 0,5 do 1 primera na 1000 živorojenih otrok.

Malformacije so bile ugotovljene pri plodovih opic, zdravljenih z efavirenzom (glejte poglavje 5.3).

Emtricitabin in dizoprosiltenofovirat: Večje število podatkov o uporabi pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) kaže, da ni povezave med uporabo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata in malformacijsko ali feto-/neonatalno toksičnostjo. Študije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom.

Dojenje

Efavirenz, emtricitabin in tenofovir se izločajo v materino mleko. Podatki o učinku efavirena, emtricitabina in tenofovirja na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Zato se efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata med dojenjem ne sme uporabljati.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov o vplivu efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata na ljudi. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov efavirena, emtricitabina ali dizoprosiltenofovirata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar so med zdravljenjem z efavirenzom, emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom poročali o omotici. Efavirenz lahko povzroči tudi motnje koncentracije in/ali somnolenco. Bolnike je treba poučiti, naj se v primeru teh simptomov izogibajo potencialno nevarnim opravilom, kakršna sta vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacijo efavirena, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata so preučevali pri 460 bolnikih bodisi kot kombinacijo tablet efavirena/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata s fiksnim odmerkom (študija AI266073) ali kot zdravilo s posamično učinkovino (študija GS-01-934). Neželeni učinki so bili načeloma konsistentni s tistimi iz predhodnih študij posameznih učinkovin. Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki veljajo kot možno ali verjetno povezani z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom, med bolniki, zdravljenimi do 48 tednov v študiji AI266073, so bili psihiatrične motnje (16 %), bolezní živčevja (13 %), in bolezní prebavil (7 %).

Poročali so o hudih kožnih reakcijah, kot je Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem, nevropsihiatričnih neželenih učinkih (vključno s hudo depresijo, smrtjo zaradi samomora, psihozi podobno vedenje, epileptični napadi), hudih jetrnih dogodkih, pankreatitisu in laktacidozi (včasih s smrtnim izidom).

Poročali so tudi o redkih dogodkih okvare ledvic, ledvične odpovedi in občasnih dogodkih proksimalne renalne tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki so včasih povzročili anomalije kosti (ki so redko prispevale k zlomom). Pri bolnikih, ki prejemajo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, je priporočljivo nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV je lahko povezana s hudim akutnim poslabšanjem hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Dajanje efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata s hrano lahko poveča izpostavljenost efavirenu in lahko pripelje do večje pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki iz klinične študije in postmarketinških izkušenj z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom in s posameznimi učinkovinami efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata v protiretrovirusnem kombiniranem zdravljenju so navedeni v tabeli 2 spodaj, glede na organske sisteme, pogostnost in učinkovino oz. več učinkovin efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata, ki se ji oz. jim neželeni dogodek pripisuje. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Neželene reakcije, povezane z uporabo efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata:

Neželene reakcije, ki so se pojavile pri zdravljenju in so morda ali verjetno povezane z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom, o katerih so poročali v študiji AI266073 (več kot 48 tednov; n = 203), ki niso bile povezane s katero od posameznih učinkovin efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata, vključujejo:

- Pogosti: – anoreksija
- Občasni: – suha usta
- nepovezano govorjenje
- povečan tek
- zmanjšanje spolne sle
- mialgija

Tabela 2: Neželeni učinki, povezani z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom, naštetih po učinkovini oz. učinkovinah efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata, ki se ji oz. jim neželeni učinek pripisuje

| | Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat | | |
|--|---|----------------------|------------------------|
| | Efavirenz | Emtricitabin | Dizoproksiltenofovirat |
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i> | | | |
| Pogosti | | nevtropenija | |
| Občasni | | anemija ¹ | |
| <i>Bolezni imunskega sistema:</i> | | | |
| Pogosti | | alergijske reakcije | |
| Občasni | preobčutljivost | | |

| | Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat | | |
|---|---|---|--|
| | Efavirenz | Emtricitabin | Dizoprosiltenofovirat |
| <i>Presnovne in prehranske motnje:</i> | | | |
| Zelo pogosti | | | hipofosfatemija ² |
| Pogosti | hipertrigliceridemija ³ | hiperglikemija, hipertrigliceridemija | |
| Občasni | hiperholesterolemija ³ | | hipokaliemija ² |
| Redki | | | laktacidoza |
| <i>Psihiatrične motnje:</i> | | | |
| Pogosti | depresija (huda pri 1,6 %) ³ , anksioznost ³ , nenormalne sanje ³ , nespečnost ³ | nenormalne sanje, nespečnost | |
| Občasni | poskus samomora ³ , misel na samomor ³ , psihoza ³ , manija ³ , paranoja ³ , halucinacije ³ , evforično razpoloženje ³ , čustvena labilnost ³ , konfuzno stanje ³ , agresija ³ , katatonija ³ | | |
| Redki | storjen samomor ^{3,4} , deluzija ^{3,4} , nevroza ^{3,4} | | |
| <i>Bolezni živčevja:</i> | | | |
| Zelo pogosti | | glavobol | omotica |
| Pogosti | cerebelarne motnje koordinacije in ravnotežja ³ , somnolenca (2,0 %) ³ , glavobol (5,7 %) ³ , motnje pozornosti (3,6 %) ³ , omotica (8,5 %) ³ | omotica | glavobol |
| Občasni | krči ³ , amnezija ³ , nenormalno mišljenje ³ , ataksija ³ , nenormalna koordinacija ³ , agitacija ³ , tremor | | |
| <i>Očesne bolezni:</i> | | | |
| Občasni | zamegljen vid | | |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i> | | | |
| Občasni | tinitus, vrtoglavica | | |
| <i>Žilne bolezni:</i> | | | |
| Občasni | zardevanje | | |
| <i>Bolezni prebavil:</i> | | | |
| Zelo pogosti | | driska, slabost | driska, bruhanje, slabost |
| Pogosti | driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, slabost | povišana raven amilaze, vključno s povišano amilazo pankreasa, povišana raven lipaze v serumu, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija | bolečine v trebuhu, trebušna distenzija, vetrovi |
| Občasni | pankreatitis | | pankreatitis |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i> | | | |
| Pogosti | povišana raven aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), γ - glutamilttransferaze (γ -GT) | povišana raven serumske AST in/ali serumske ALT, hiperbilirubinemija | povišana raven transaminaz |
| Občasni | akutni hepatitis | | |
| Redki | odpoved jeter ^{3,4} | | jetrna steatoza, hepatitis |

| Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat | | | |
|---|---|--|---|
| | Efavirenz | Emtricitabin | Dizoprosiltenofovirat |
| <i>Bolezni kože in podkožja:</i> | | | |
| Zelo pogosti | izpuščaj (zmeren–hud, 11,6 %, vse stopnje, 18 %) ³ | | izpuščaj |
| Pogosti | srbenje | vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, izpuščaj, pruritus, urtikarija, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ¹ | |
| Občasni | Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem ³ , hud izpuščaj (< 1 %) | angioedem ⁴ | |
| Redki | fotoalergijski dermatitis | | angioedem |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i> | | | |
| Zelo pogosti | | povišana raven kreatin kinaze | |
| Občasni | | | rabdomioliza ² , mišična oslabelost ² |
| Redki | | | alacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{2,4} , miopatija ² |
| <i>Bolezni sečil:</i> | | | |
| Občasni | | | povišana raven kreatinina, proteinurija, proksimalna renalna tubulopatija, vključno s Fanconijevim sindromom |
| Redki | | | ledvična odpoved (akutna in kronična), akutna tubularna nekroza, nefritis, (vključno z akutnim intersticijskim nefritsom) ⁴ , nefrogeni diabetes insipidus |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk:</i> | | | |
| Občasni | ginekomastija | | |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i> | | | |
| Zelo pogosti | | | astenija |
| Pogosti | utrujenost | bolečina, astenija | |

¹ Anemija je bila pogosta, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) pa je bila zelo pogosta, če so emtricitabin prejeli pediatrični bolniki.

² Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se, kot da je vzročno povezana s dizoprosiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

³ Za več podrobnosti glejte poglavje 4.8. Opis izbranih neželenih učinkov.

⁴ Ta neželeni učinek je bil ugotovljen pri opazovanju po začetku trženja za bodisi efavirenz, emtricitabin ali dizoprosiltenofovirat. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s pomočjo statističnega izračuna na podlagi skupnega števila bolnikov, zdravljenih z efavirenzom v kliničnih študijah (n = 3.969) ali izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah (n = 1.563) ali izpostavljenih dizoprosiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in razširjenem programu dostopa (n = 7.319).

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj: V kliničnih študijah efavirenza so bili izpuščaji običajno blagi do zmerni makulopapulozni kožni izbruhi, ki so se pojavili v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja z efavirenzom. Pri nadaljevanju zdravljenja z efavirenzom je izpuščaj pri večini bolnikov izginil v enem mesecu. Pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje zaradi izpuščaja, se zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom lahko znova nadaljuje. Ob ponovnem začetku zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom priporočamo uporabo ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov.

Psihiatrični simptomi: Videti je, da je tveganje za resne psihiatrične neželene reakcije, navedene v stolpcu s podatki o efavirenu v tabeli 2, večje pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi.

Simptomi živčevja: Simptomi živčevja so pogosti pri efavirenu kot učinkovini efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata. V kontroliranih kliničnih študijah efavirenza je zmerne do hude simptome živčnega sistema doživelo 19 % (hude 2 %) bolnikov in 2 % bolnikov sta prenehala z zdravljenjem zaradi teh simptomov. Običajno se pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dnevih zdravljenja z efavirenzom in na splošno minejo po prvih dveh do štirih tednih. Lahko se pojavijo pogosteje, kadar se efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat jemlje skupaj s hrano, verjetno zaradi povečane koncentracije efavirenza v plazmi (glejte poglavje 5.2). Kaže, da odmerjanje pred spanjem izboljša prenašanje teh simptomov (glejte poglavje 4.2).

Jetrna odpoved pri efavirenu: Glede na poročanja po začetku trženja je bil za jetrno odpoved, vključno s primeri pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter ali drugih opredeljenih dejavnikov tveganja, včasih značilen bliskovit potek, ki je v nekaterih primerih pripeljal do presaditve ali smrti.

Ledvična okvara: Ker lahko efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat poškoduje ledvice, je priporočljivo nadziranje delovanja ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8 Povzetek varnostnega profila). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoprosiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi dizoprosiltenofovirata. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoprosiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

Laktacidoza: Pri uporabi dizoprosiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot je dekompenzirana bolezen jeter (CPT, razred C) (glejte poglavje 4.3), in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo laktacidozo, je pri zdravljenju z dizoprosiltenofoviratom povečano tveganje za hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije: Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo v času uvedbe zdravljenja CART lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar je čas do njihovega nastanka bolj spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Poročali so o primerih osteonekroze, zlasti pri bolnikih s splošno priznanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo zdravljenju CART. Pogostnost tega učinka ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ni dovolj podatkov o varnosti pri otrocih, starih manj kot 18 let.

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat se ne priporoča pri tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

Druge posebne populacije

Starejši: Efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Pri starejših bolnikih je bolj verjetno, da imajo zmanjšano delovanje jeter ali ledvic, zato je pri zdravljenju z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri starejših bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z ledvično okvaro: Ker lahko dizoproksiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, je priporočljivo skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh bolnikih z blago ledvično okvaro, zdravljenih z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Bolniki, sočasno okuženi z virusi HIV in HBV ali HCV: V študijo GS-01-934 je bilo vključeno le manjše število bolnikov, sočasno okuženih z virusom HBV (n = 13) ali HCV (n = 26). Profil neželenih učinkov efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HBV ali virusoma HIV in HCV, je bil podoben profilu, ki so ga opazili pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki pa niso bili sočasno okuženi z drugim virusom. Vendar so se po pričakovanju zvišanja AST in ALT pri tej skupini bolnikov pojavila pogosteje kot pri splošni populaciji bolnikov, okuženih z virusom HIV.

Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja: Pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV lahko po prekinitvi zdravljenja pride do kliničnih in laboratorijskih dokazov hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Nekateri bolniki, ki so pomotoma vzeli 600 mg efavirenza dvakrat na dan, so poročali o povečanju simptomov živčevja. Pri enem bolniku se je pojavilo nenadzorovano krčenje mišic.

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Za odstranitev neabsorbiranega efavirenza se lahko uporabi aktivno oglje. Specifičnega protisredstva za preveliko odmerjanje efavirenza ni. Ker se efavirenz močno veže na beljakovine, je malo verjetno, da bi z dializo iz krvi lahko odstranili večjo količino.

S hemodializo se lahko odstrani do 30 % odmerka emtricitabina in približno 10 % odmerka tenofovirja. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, protivirusna zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR06.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Efavirenz je NNRTI za HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni zaviralec reverzne transkriptaze (RT) HIV-1 in ne zavira pomembno RT virusa humane imunske pomanjkljivosti-2 (HIV-2) ali celičnih polimeraz (α , β , γ , in δ) deoksiribonukleinske kisline (DNA). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozinmonofosfata.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabintrifosfat, tenofovir pa v tenofovirdifosfat. Študije *in vitro* so pokazale, da se lahko tako emtricitabin kot tenofovir popolnoma fosforilirata v celicah, ko se uporabita v kombinaciji. Emtricitabintrifosfat in tenofovirdifosfat kompetitivno zavirata reverzno transkriptazo HIV-1, kar povzroči terminacijo verige DNA.

Emtricitabintrifosfat in tenofovirdifosfat sta šibka zaviralca DNA-polimeraz sesalcev, toksičnost za mitohondrije pri pogojih *in vitro* in *in vivo* pa ni bila dokazana.

Elektrofiziologija srca

Vpliv efavirenza na interval QTc so ovrednotili v odprti, pozitivni, s placebom nadzorovani študiji QT pri 58 zdravih preiskovancih, obogatenih za polimorfizme CYP2B6; študija je bila navzkrižna, s fiksnim enojnim zaporedjem ter 3 obdobji in 3 zdravljenji. Povprečna C_{max} efavirenza pri osebah z genotipom CYP2B6 *6/*6 je bila po 14-dnevni uporabi 600 mg na dan 2,25-krat tolikšna kot povprečna C_{max} pri osebah z genotipom CYP2B6 *1/*1. Ugotovili so pozitivno povezavo med koncentracijo efavirenza in podaljšanjem interval QTc. Na podlagi povezave med koncentracijo in QTc sta pri osebah z genotipom CYP2B6 *6/*6 po 14-dnevni uporabi dnevnega odmerka 600 mg povprečno podaljšanje QTc in zgornja meja njegovega 90-odstotnega intervala zaupanja 8,7 ms oziroma 11,3 ms (glejte poglavje 4.5).

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Efavirenz je pokazal protivirusno delovanje proti večini izolatov, ki ne spadajo v skupino B (podtipi A, AE, AG, C, D, F, G, J in N), vendar pa ima proti virusom skupine O zmanjšano protivirusno delovanje. Emtricitabin je pokazal protivirusno delovanje proti skupinam A, B, C, D, E, F in G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazal protivirusno delovanje proti skupinam A, B, C, D, E, F, G in O virusa HIV-1. Emtricitabin in tenofovir sta pokazala aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 in protivirusno aktivnost proti virusu HBV.

V študijah kombinacij, pri katerih so ocenjevali *in vitro* protivirusno aktivnost efavirenza in emtricitabina skupaj, efavirenza in tenofovirja skupaj ter emtricitabina in tenofovirja skupaj, so opazili sinergistične protivirusne učinke.

Odpornost

Odpornost proti efavirencu se lahko selekcionira *in vitro*, kar je povzročilo enkratne ali večkratne substitucije aminokislin pri RT virusa HIV-1, vključno z L100I, V108I, V179D in Y181C. Najpogostejša substitucija RT pri izolatih, pridobljenih pri bolnikih, pri katerih je med kliničnimi študijami efavirenza prišlo do povečanja koncentracije virusa, je bila K103N. Opazili so tudi substitucije pri RT na položajih 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ali 225, vendar redkeje in pogosto le v kombinaciji s K103N. Profili navzkrižne odpornosti na efavirenz, nevirapin in delavirdin *in vitro* so pokazali, da substitucija K103N povzroči izgubo občutljivosti za vse tri NNRTI.

Možnost za navzkrižno odpornost med efavirencem in zdravili NRTI je majhna zaradi različnih vezavnih mest in različnega mehanizma delovanja. Možnost navzkrižne odpornosti med efavirencem in zaviralci proteaze je majhna, ker pri tem sodelujejo različni tarčni encimi.

Odpornost na emtricitabin ali tenofovir je bila opažena *in vitro* in pri nekaterih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, zaradi razvoja substitucije pri RT na mestu M184V ali M184I pri emtricitabinu in substitucije pri RT na mestu K65R pri tenofovirju. Virusi, odporni na emtricitabin, z mutacijo

M184V/I so bili navzkrižno odporni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin. Mutacijo K65R lahko izberemo tudi z abakavirjem ali didanozinom, kar povzroči zmanjšano občutljivost za ta zdravila ter za lamivudin, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Uporabi dizoproksiltenofovirata se je treba izogniti pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki je nosilec mutacije K65R. Tako mutacija K65R kot M184V/I pa ostajata popolnoma občutljivi za efavirenz. Poleg tega je bila s tenofovirjem izbrana substitucija K70E pri reverzni transkriptazi (RT) HIV-1, kar je povzročilo zmanjšano občutljivost na abakavir, emtricitabin, lamivudin in dizoproksiltenofovirat.

Bolniki, pri katerih je HIV-1 izražal tri ali več mutacij, povezanih z analogom timidina (*TAM – thymidine analogue associated mutations*), ki so nosile substitucijo M41L ali L210W pri RT, so kazali zmanjšano občutljivost za dizoproksiltenofovirat.

Odpornost in vivo (pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil): V 144-tedenski odprti randomizirani klinični študiji (GS-01-934), v kateri so pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, uporabili efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat v ločenih formulacijah (ali efavirenz in fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata od 96. do 144. tedna), opravili genotipizacijo izolatov virusa HIV-1 iz plazme vseh bolnikov s potrjeno koncentracijo HIV RNA > 400 kopij/ml v 144. tednu ali pri zgodnji prekinitvi jemanja študijskega zdravila (glejte poglavje *Klinične izkušnje*). 144. teden:

- Mutacija M184V/I se je pojavila pri 2 od 19 (10,5 %) analiziranih izolatih bolnikov iz skupine, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoproksiltenofovirat, ter pri 10 od 29 (34,5 %) analiziranih izolatih bolnikov iz skupine, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin (vrednost $p < 0,05$, Fisherjev test natančnosti na osnovi primerjave skupine emtricitabin + dizoproksiltenofovirat s skupino lamivudin/zidovudin med vsemi preiskovanci).
- Noben analiziran virus ni vseboval mutacije K65R ali K70E.
- Genotipska rezistenca na efavirenz, pretežno mutacija K103N, se je pojavila pri virusih 13 od 19 (68 %) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoproksiltenofovirat, ter pri virusih 21 od 29 (72 %) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin. Povzetek pojava mutacij za razvoj odpornosti je prikazan v tabeli 3.

Tabela 3: Razvoj odpornosti v študiji GS-01-934 do 144. tedna

| | Efavirenz + emtricitabin + dizoproksiltenofovirat (N = 244) | | Efavirenz + lamivudin/zidovudin (N = 243) | |
|-------------------------------------|---|----------|---|----------|
| Analiza odpornosti do 144. tedna | | 19 | | 31 |
| Zdravljeni genotipi | 19 | (100 %) | 29 | (100 %) |
| Odpornost na efavirenz ¹ | 13 | (68 %) | 21 | (72 %) |
| K103N | 8 | (42 %) | 18* | (62 %) |
| K101E | 3 | (16 %) | 3 | (10 %) |
| G190A/S | 2 | (10,5 %) | 4 | (14 %) |
| Y188C/H | 1 | (5 %) | 2 | (7 %) |
| V108I | 1 | (5 %) | 1 | (3 %) |
| P225H | 0 | | 2 | (7 %) |
| M184V/I | 2 | (10,5 %) | 10* | (34,5 %) |
| K65R | 0 | | 0 | |
| K70E | 0 | | 0 | |
| TAM ² | 0 | | 2 | (7 %) |

* p-vrednost < 0,05, primerjava skupine, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoproksiltenofovirat, s skupino, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin, s Fisherjevim testom natančnosti pri vseh bolnikih.

¹ Druge mutacije za odpornost na efavirenz so vključevale A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) in M230L (n = 1).

² Mutacije, povezane z analogom timidina (*TAM = thymidine-analogue associated mutations*), so vključevale D67N (n = 1) in K70R (n = 1).

V odprti podaljšani fazi študije GS-01-934, pri kateri so bolniki dobivali efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat na tešče, so opazili 3 dodatne primere odpornosti. Vse 3 osebe so 144 tednov dobivale fiksno kombinacijo odmerkov lamivudina in zidovudina in efavirenza, nato pa so prešle na efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat. Dva bolnika s potrjenim virološkim povratnim odzivom sta razvila z odpornostjo proti NNRTI povezane substitucije za efavirenz, vključno s substitucijami reverzних transkriptaz K103N, V106V/I/M in Y188Y/C v 240. tednu (po 96 tednih jemanja efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata) in 204. tednu (po 60 tednih jemanja efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata). Tretji bolnik je imel že ob vstopu v podaljšano fazo študije efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata substitucije za efavirenz, povezane z odpornostjo proti NNRTI, in substitucijo reverzne transkriptaze M184V, povezano z odpornostjo proti emtricitabinu, zato je bil njegov virološki odziv manjši od optimalnega, do 180. tedna (po 36 tednih jemanja efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata) pa je razvil substitucije K65K/R, S68N in K70K/E, povezane z odpornostjo proti NRTI.

Za dodatne informacije glede odpornosti *in vivo* glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za posamezne učinkovine tega zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

V 144-tedenski odprti randomizirani študiji (GS-01-934) so bolniki, okuženi z virusom HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, prejeli bodisi efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat enkrat na dan bodisi fiksno kombinacijo lamivudina in zidovudina dvakrat na dan ter efavirenz enkrat na dan (glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila). Bolnikom, ki so končali 144-tedensko zdravljenje v eni od obeh skupin v študiji GS-01-934, so ponudili možnost udeležbe v odprti podaljšani fazi študije z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom, jemanim na tešče. Na voljo so podatki o 286 bolnikih, ki so prešli na efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat: 160 jih je predhodno prejelo efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, 126 pa lamivudin/zidovudin ter efavirenz. Pri bolnikih iz obeh prvotnih skupin, ki so nato prejeli efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat v odprti podaljšani fazi študije, se je ohranila visoka stopnja virološke supresije. Po 96 tednih zdravljenja z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom so bile koncentracije HIV-1 RNA v plazmi pri 82 % bolnikov < 50 kopij/ml in pri 85 % bolnikov < 400 kopij/ml (analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (analiza ITT), nepopolni podatki = neuspeh).

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila izvedena 48-tedenska odprta randomizirana klinična študija AI266073, v kateri so učinkovitost efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata primerjali z učinkovitostjo protiretrovirusnega zdravljenja z vsaj dvema nukleozidnima ali nukleotidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI) z zaviralcem proteaze ali nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, vendar pa ne z režimom, ki bi vključeval vse tri učinkovine efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata (efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat). Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat so bolniki jemali na tešče (glejte poglavje 4.2). Pri predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju ni pri nobenem bolniku prišlo do virološkega neuspeha, bolniki niso imeli nobenih znanih mutacij HIV-1, odgovornih za odpornost na katero od treh učinkovin efavirenza/emtricitabina/dizoprosiltenofovirata in so imeli ob izhodišču vsaj tri mesece virusno supresijo. Bolniki so bodisi zamenjali zdravljenje in začeli jemati efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (N = 203) bodisi nadaljevali prvotno protiretrovirusno zdravljenje (N = 97). Po 48 tednih so podatki pri bolnikih, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, pokazali, da se je ohranila visoka stopnja virološke supresije, primerljiva s prvotnim zdravljenjem (glejte tabelo 4).

Tabela 4: Podatki učinkovitosti po 48 tednih iz študije AI266073, v kateri so efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat dajali bolnikom z virološko supresijo, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje

| Končni opazovani dogodek | Zdravljena skupina | | |
|--|--|---|---|
| | Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (N = 203) n/N (%) | Bolniki, ki so ostali na prvotnem zdravljenju (N = 97) n/N (%) | Razlika med efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom in prvotnim zdravljenjem (95-odstotni IZ) |
| bolniki < 50 kopij/ml HIV-1 RNA | | | |
| PVR (KM) | 94,5 % | 85,5 % | 8,9 % (-7,7 %, 25,6 %) |
| M = izključeno | 179/181 (98,9 %) | 85/87 (97,7 %) | 1,2 % (-2,3 %, 6,7 %) |
| M = neuspeh | 179/203 (88,2 %) | 85/97 (87,6 %) | 0,5 % (-7,0 %, 9,3 %) |
| Prilagojena metoda LOCF: | 190/203 (93,6 %) | 94/97 (96,9 %) | -3,3 (-8,3 % do 2,7 %) |
| bolniki < 200 kopij/ml HIV-1 RNA | | | |
| PVR (KM) | 98,4 % | 98,9 % | -0,5 % (-3,2 %, 2,2 %) |
| M = izključeno | 181/181 (100 %) | 87/87 (100 %) | 0 % (-2,4 %, 4,2 %) |
| M = neuspeh | 181/203 (89,2 %) | 87/97 (89,7 %) | -0,5 % (-7,6 %, 7,9 %) |

PVR (KM): čisti virološki odziv, ocenjen po metodi Kaplan Meier (KM).

M: nepopolni podatki

Prilagojena metoda LOCF: Post-hoc analiza, pri kateri so bili bolniki z virološkim neuspehom in bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi pojava neželenih učinkov, obravnavani kot neuspeh; pri ostalih izključenih bolnikih pa je bila uporabljena metoda prenosa zadnje ocene naprej (*LOCF – last observation carried forward*).

Pri ločeni analizi obeh skupin je bil delež odziva v skupini s predhodnim zdravljenjem z zaviralci proteaz (ZP) številčno nižji pri bolnikih, ki so prešli na zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom [vrednost PVR (analiza senzitivnosti) 92,4 % pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, in 94,0 % pri bolnikih, ki so ostali pri osnovnem zdravljenju; razlika (95-odstotni interval zaupanja) -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. V skupini s predhodnim zdravljenjem z NNRTI je bil delež odziva pri uporabi efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata 98,9 %, pri bolnikih, ki so ostali pri osnovnem zdravljenju, pa 97,4 %; razlika (95-odstotni interval zaupanja) 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %)].

Podoben trend so opazili v retrospektivni kohortni študiji pri analizi podskupine predhodno zdravljenih bolnikov z začetnim HIV-1 RNA < 75 kopij/ml (zbrani podatki zajemajo obdobje več kot 20 mesecev, glejte tabelo 5).

Tabela 5: Ohranjanje čistega virološkega odziva (odstotek po metodi Kaplan Meier (standardna napaka) [95-odstotni IZ]) po 48. tednih za predhodno zdravljenih bolnike z izhodiščnim HIV-1 RNA < 75 kopij/ml, ki so prešli na zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom glede na vrsto predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja (zbirka podatkov bolnikov Kaiser Permanente)

| Predhodno zdravljenje z učinkovinami efavirenz/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (N = 299) | Predhodni režim na podlagi NNRTI (N = 104) | Predhodni režim na podlagi ZP (N = 34) |
|--|--|--|
| 98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %] | 98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %] | 93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %] |

Podatkov iz kliničnih študij z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih, ki se še niso zdravili ali pa so se zdravili že z veliko zdravili, trenutno ni na voljo.

Kliničnih izkušenj z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih, pri katerih je prišlo do virološkega neuspeha na primarno protiretrovirusno zdravljenje ali na zdravljenje v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami, ni.

Bolniki, sočasno okuženi z virusoma HIV in HBV

Omejene klinične izkušnje pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusoma HIV in HBV, kažejo, da se zdravljenje z emtricitabinom ali dizoproksiltenofoviratom v kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju za nadzorovanje okužbe z virusom HIV izraža tudi v zmanjšanju količine DNA virusa HBV (zmanjšanje 3 log₁₀ pri emtricitabinu oz. 4 do 5 log₁₀ pri dizoproksiltenofoviratu) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri otrocih starih do 18 let še nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za določanje farmakokinetičnih lastnosti efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata so bile uporabljene ločene farmacevtske oblike efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, ki so bile pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, uporabljene posebej. Bioekvivalenco ene filmsko obložene tablete efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in skupaj uporabljenih ene 600-miligramske filmsko obložene tablete efavirenza, ene 200-miligramske trde kapsule emtricitabina ter ene 245-miligramske filmsko obložene tablete dizoproksiltenofovirata (kar ustreza 300 mg dizoproksiltenofovirata) so določili po uporabi enkratnega odmerka na tešče pri zdravih osebah v študiji GS-US-177-0105 (glejte tabelo 6).

Tabela 6: Povzetek farmakokinetičnih podatkov iz študije GS-US-177-0105

| Parametri | Efavirenz (n = 45) | | | Emtricitabin (n = 45) | | | Dizoproksiltenofovirat (n = 45) | | |
|---|-----------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------|
| | Test | Referenca | GMR (%) (90-odstotni IZ) | Test | Referenca | GMR (%) (90-odstotni IZ) | Test | Referenca | GMR (%) (90-odstotni IZ) |
| C_{max} (ng/ml) | 2.264,3 (26,8) | 2.308,6 (30,3) | 98,79 (92,28, 105,76) | 2.130,6 (25,3) | 2.384,4 (20,4) | 88,84 (84,02, 93,94) | 325,1 (34,2) | 352,9 (29,6) | 91,46 (84,64, 98,83) |
| AUC_{0-konec} (ng·h/ml) | 125.623,6 (25,7) | 132.795,7 (27,0) | 95,84 (90,73, 101,23) | 10.682,6 (18,1) | 10.874,4 (14,9) | 97,98 (94,90, 101,16) | 1.948,8 (32,9) | 1.969,0 (32,8) | 99,29 (91,02, 108,32) |
| AUC_{inf} (ng·h/ml) | 146.074,9 (33,1) | 155.518,6 (34,6) | 95,87 (89,63, 102,55) | 10.854,9 (17,9) | 11.054,3 (14,9) | 97,96 (94,86, 101,16) | 2.314,0 (29,2) | 2.319,4 (30,3) | 100,45 (93,22, 108,23) |
| T_½ (h) | 180,6 (45,3) | 182,5 (38,3) | | 14,5 (53,8) | 14,6 (47,8) | | 18,9 (20,8) | 17,8 (22,6) | |

Test: kombinirana tableta z enkratnim fiksni odmerkom na tešče.

Referenca: enkratni odmerek v obliki 600-miligramske tablete efavirenza, 200-miligramske kapsule emtricitabina in 300-miligramske tablete dizoproksiltenofovirata, zaužit na tešče.

Vrednosti za test in referenco so srednje vrednosti (odstotek koeficienta variabilnosti).

GMR: razmerje geometrijskih srednjih vrednosti najmanjših kvadratov, IZ = interval zaupanja.

Absorpcija

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, so bile največje koncentracije efavirenza v plazmi dosežene v 5 urah, dinamično ravnovesje koncentracije pa v 6 do 7 dneh. Pri 35 bolnikih, ki so prejeli 600 mg efavirenza enkrat na dan, so bile v stanju dinamičnega ravnovesja vrednosti C_{max} 12,9 ± 3,7 μM (29 %)

[povprečje ± standardna deviacija (S.D.) (koeficient variabilnosti (% KV))], C_{\min} $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) in AUC $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40 %).

Emtricitabin se hitro absorbira, največje koncentracije v plazmi pa so dosežene v 1 do 2 urah po zaužitju odmerka. Po peroralnem zaužitju večkratnih odmerkov emtricitabina pri 20 bolnikih, okuženih z virusom HIV, so bile v stanju dinamičnega ravnovesja vrednosti C_{\max} $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (povprečje ± S.D.) (39 % KV), C_{\min} v stanju dinamičnega ravnovesja $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80 %) in AUC $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %).

Po peroralnem zaužitju enkratnega 245-miligramskega odmerka dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so bili tešči, so bile največje koncentracije tenofovirja dosežene v eni uri, vrednost C_{\max} (povprečje ± S.D.) (% KV) je bila $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %), vrednost AUC (povprečje ± S.D.) (% KV) pa $2.287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30 %). Peroralna biološka uporabnost tenofovirja iz dizoproksiltenofovirata pri teščih bolnikih je bila približno 25 %.

Vpliv hrane

Efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata niso ocenjevali v prisotnosti hrane.

Uporaba kapsul efavirenza ob obroku z veliko količino maščob je povečala vrednost AUC za 28 %, vrednost C_{\max} pa za 79 % v primerjavi z uporabo na tešče. V primerjavi z uporabo na tešče je odmerjanje dizoproksiltenofovirata in emtricitabina v kombinaciji z obrokom z veliko količino maščob ali z lahkim obrokom povečalo povprečno vrednost AUC tenofovirja za 43,6 % oziroma 40,5 %, vrednost C_{\max} tenofovirja pa za 16 % oziroma 13,5 %, pri čemer se izpostavljenost emtricitabinu ni spremenila.

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratje priporočljivo jemati na prazen želodec, saj lahko hrana poveča izpostavljenost efavirenu, kar lahko poveča pogostnost neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po zaužitju efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata na prazen želodec je pričakovana izpostavljenost (AUC) tenofovirju približno za 30 % manjša kot pri zaužitju samega dizoproksiltenofovirata s hrano (glejte poglavje 5.1).

Porazdelitev

Efavirenz se močno (> 99 %) veže na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin. *In vitro* je bila vezava emtricitabina na človeške plazemske beljakovine < 4 % in neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 $\mu\text{g/ml}$. Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno 1,4 l/kg. Po peroralni uporabi se emtricitabin porazdeli po vsem telesu. Povprečje razmerja koncentracije v plazmi in krvi je bilo približno 1,0, razmerje koncentracije v spermi in plazmi pa približno 4,0.

V območju koncentracij tenofovirja od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$ je vezava tenofovirja na človeške beljakovine v plazmi *in vitro* < 0,7 %, na serumske beljakovine pa 7,2 %. Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve tenofovirja znašal približno 800 ml/kg. Po peroralni uporabi se tenofovir porazdeli po vsem telesu.

Biotransformacija

Študije pri ljudeh in študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da se efavirenz presnavlja predvsem s sistemom CYP, in sicer v hidroksilirane presnovke, z nadaljnjo glukuronidacijo teh hidroksiliranih presnovkov. Ti presnovki so večinoma neaktivni proti virusu HIV-1. Raziskave *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2B6 glavna izocima, odgovorna za presnovo efavirenza, ter da zavirata izocime CYP 2C9, 2C19 in 3A4. V raziskavah *in vitro* efavirenz ni zaviral izocima CYP2E1, izocima CYP2D6 in CYP1A2 pa je zaviral šele pri koncentracijah, ki so bile precej večje od tistih, ki jih dosežemo pri klinični uporabi zdravila.

Plazemska izpostavljenost efavirenu je lahko povečana pri bolnikih s homozigotno genetsko različico G516T izocima CYP2B6. Klinični pomen te povezave ni znan, vendar pa možnost za povečanje pogostnosti in resnosti z efavirenzom povezanih neželenih učinkov ne more biti izključena.

Pokazalo se je, da efavirenz inducira encima CYP3A4 in CYP2B6, s čimer povzroči indukcijo svoje lastne presnove, kar je lahko klinično pomembno za nekatere bolnike. Pri neokuženih prostovoljcih so 10-dnevni večkratni odmerki 200–400 mg dnevno povzročili manjšo akumulacijo zdravila od pričakovane (za 22–42 % manjšo) in krajši končni razpolovni čas 40–55 ur (razpolovni čas enkratnega odmerka je 52–76 ur). Izkazalo se je, da efavirenz spodbuja tudi UGT1A1. Izpostavljenost raltegravirju (substratu UGT1A1) se v prisotnosti efavirenta zmanjša (glejte poglavje 4.5, tabela 1). Čeprav podatki *in vitro* nakazujejo, da efavirenz zavira CYP2C9 in CYP2C19, obstajajo protislovna poročila o povečanju in zmanjšanju izpostavljenosti substratom teh encimov ob sočasni uporabi z efavirenzom *in vivo*. Neto učinek sočasne uporabe ni razjasnjen.

Presnova emtricitabina poteka v manjšem obsegu. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolne skupine, pri čemer nastanejo diastereomeri 3'-sulfoksida (približno 9 % odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). Študije *in vitro* so pokazale, da dizoproksiltenofovirat in tenofovir nista substrata za encime CYP. Niti emtricitabin niti tenofovir *in vitro* nista zavirala presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katero koli od pomembnejših glavnih izooblik humanega CYP. Emtricitabin prav tako ni zaviral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Izločanje

Efavirenz ima relativno dolg končni razpolovni čas, vsaj 52 ur po enkratnem odmerku (glejte tudi podatke iz bioekvivalenčne študije, opisane zgoraj) in 40 do 55 ur po večkratnih odmerkih. Približno 14 do 34 % radioaktivno označenega odmerka efavirenta se je izločilo z urinom, manj kot 1 % odmerka pa se je z urinom izločilo v obliki nespremenjenega efavirenta.

Po peroralni uporabi je razpolovni čas izločanja emtricitabina približno 10 ur. Emtricitabin se primarno izloča skozi ledvici – celoten odmerek se izloči z urinom (približno 86 %) in blatom (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina so odkrili v urinu v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min.

Po peroralni uporabi je razpolovni čas izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur. Tenofovir se primarno izloča skozi ledvici tako z glomerulno filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemer se po intravenskem vnosu približno 70 do 80 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Povprečni navidezni očistek tenofovirja je znašal približno 307 ml/min. Ocenili so, da znaša ledvični očistek približno 210 ml/min, kar presega stopnjo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost

Farmakokinetične študije z efavirenzom, emtricitabinom ali tenofovirjem niso bile izvedene pri starejših bolnikih (starih več kot 65 let).

Spol

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja so podobne pri bolnikih moškega in ženskega spola. Pomanjkljivi podatki kažejo, da je lahko pri ženskah izpostavljenost efavirenu višja, a ne kaže, da bi zdravilo prenašale slabše.

Etnična pripadnost

Pomanjkljivi podatki kažejo, da je lahko pri bolnikih iz Azije ali s Pacifiških otokov izpostavljenost efavirenu večja, a ne kaže, da bi ti bolniki zdravilo prenašali slabše.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri dojenčkih in otrocih, starih manj kot 18 let, niso opravili (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Farmakokinetike efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata po sočasnem jemanju posameznih farmacevtskih oblik ali v obliki efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata niso raziskovali pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo ledvično okvaro.

Farmakokinetične parametre so določili po uporabi enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, ki niso bili okuženi s HIV in imajo različne stopnje ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila opredeljena glede na začetno vrednost kreatininskega očistka (ClCr) (normalno delovanje ledvic je pri kreatininskem očistku ClCr > 80 ml/min, blaga okvara pri ClCr = 50–79 ml/min, zmerna okvara pri ClCr = 30–49 ml/min, huda okvara pa pri ClCr = 10–29 ml/min).

Srednja vrednost (% KV) izpostavljenosti emtricitabinu se je zvišala z 12 µg•h/ml (25 %) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic na 20 µg•h/ml (6 %) pri bolnikih z blago ledvično okvaro, na 25 µg•h/ml (23 %) pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ter na 34 µg•h/ml (6 %) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Srednja vrednost (% KV) izpostavljenosti tenofovirju se je zvišala od 2.185 ng•h/ml (12 %) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic na 3.064 ng•h/ml (30 %) pri bolnikih z blago ledvično okvaro, na 6.009 ng•h/ml (42 %) pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ter na 15.985 ng•h/ml (45 %) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Pri bolnikih s končno fazo ledvične bolezni (end-stage renal disease – ESRD), pri katerih je potrebna hemodializa, se je izpostavljenost zdraviloma med dializami močno povečala, in sicer v obdobju 72 ur na 53 µg•h/ml (19 %) emtricitabina in v obdobju 48 ur na 42.857 ng•h/ml (29 %) tenofovirja.

Farmakokinetike efavirenza pri bolnikih z ledvično okvaro niso raziskovali. Vendar pa se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega v urinu, zato je verjetno vpliv ledvične okvare na izpostavljenost efavirenu minimalen.

Uporabe efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 50 ml/min) ne priporočamo. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebna prilagoditev intervala odmerjanja emtricitabina in dizoproksiltenofovirja, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Farmakokinetike efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo jetrno okvaro, niso raziskovali. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je treba efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat uporabljati previdno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) in se ne priporoča za bolnike z zmerno jetrno okvaro. V študiji efavirenza z enojnim odmerkom se je razpolovni čas pri edinem bolniku s hudo jetrno okvaro (razreda C po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici), ki je sodeloval v študiji, podvojil, kar kaže na možnost veliko večje stopnje akumulacije. Študija efavirenza z več odmerki ni pokazala značilnega učinka na farmakokinetiko efavirenza pri bolnikih z blago jetrno okvaro (razreda A po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici) v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Ni bilo dovolj podatkov, da bi ugotovili, ali zmerna ali huda jetrna okvara (razreda B ali C po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici) vpliva na farmakokinetiko efavirenza.

Farmakokinetike emtricitabina niso raziskovali pri bolnikih z različnimi stopnjami jetrne insuficience, ki niso okuženi z virusom HBV. Na splošno je bila farmakokinetika emtricitabina pri bolnikih, okuženih z virusom HBV, podobna tisti pri zdravih osebah in bolnikih, okuženih z virusom HIV.

Bolnikom brez okužbe z virusom HIV z različnimi stopnjami jetrne okvare po klasifikaciji CPT so dali en 245-miligramski odmerek dizoproksiltenofovirata. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z jetrno okvaro ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni treba prilagoditi odmerjanja dizoproksiltenofovirata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Efavirenz: Predklinične študije farmakološke varnosti efavirensa ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri opicah *Cynomolgus*, ki so jim ≥ 1 leto dajali efavirenz v odmerkih, s katerimi so dosegli približno 2-krat večjo povprečno vrednost AUC kakor pri ljudeh, ki so prejeli priporočeni odmerek, opazili biliarno hiperplazijo. Biliarna hiperplazija je po prekinitvi odmerjanja minila. Pri podganah so opazili biliarno fibrozo. Pri nekaterih opicah, ki so prejemale efavirenz ≥ 1 leto, so opazili prehodne konvulzije pri uporabi odmerkov, s katerimi so dosegli od 4- do 13-krat večje vrednosti AUC kot pri ljudeh, ki so prejeli priporočene odmerke.

Pri konvencionalnih preizkušanjih genotoksičnosti efavirensa ni bil mutagen ali klastogen. Študije kancerogenosti so pokazale povečano incidenco jetrnih in pljučnih tumorjev pri mišjih samicah, ne pa tudi pri samcih. Mehanizem nastanka tumorjev in morebitni pomen za človeka nista znana. Študije kancerogenosti pri mišjih samcih, podganjih samcih in samicah so bile negativne.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale povečano resorpcijo zarodkov pri podganah. Pri fetusih podgan in kuncev, ki so prejeli efavirenz, niso opazili malformacij. Malformacije pa so opazili pri 3 od 20 opičjih zarodkov/novorojencev vrste *Cynomolgus*, ki so prejeli odmerke, s katerimi so dosegli plazemske koncentracije efavirensa, podobne tistim pri človeku. Pri enem zarodku so opazili anencefalijo in unilateralno anoftalmijo s sekundarno povečanim jezikom, pri drugem mikrooftalmijo, pri tretjem pa razcepljeno nebo.

Emtricitabin: Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dizoproksiltenofovirat: Predklinične študije farmakološke varnosti dizoproksiltenofovirata ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Rezultati študij toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so večje ali enake kliničnim stopnjam izpostavljenosti, so kot morda pomembno za klinično uporabo izpostavile toksičnost za ledvice in kosti ter zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Kostna toksičnost je bila diagnosticirana kot osteomalacija (pri opicah) in zmanjšana mineralna gostota kosti (BMD) (pri podganah in psih). Kostna toksičnost pri mladih odraslih podganah in psih se je pojavila pri izpostavljenostih, ki so bile ≥ 5 -krat večje od izpostavljenosti pri pediatričnih ali odraslih bolnikih, kostna toksičnost pa se je pojavila pri mladih okuženih opicah pri zelo visokih izpostavljenostih po subkutanem odmerjanju (≥ 40 -kratna izpostavitve pri bolnikih). Ugotovitve študij pri podganah in opicah so pokazale, da je prišlo do z učinkovino povezanega zmanjšanja črevesne absorpcije fosfata s potencialnim sekundarnim zmanjšanjem BMD.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri testu mišjega limfoma *in vitro*, dvoumne rezultate pri enem od sevov, ki so ga uporabili pri Amesovem testu, in šibko pozitivne rezultate pri testu drog v urinu (urine drug test – UDS) pri primarnih podganjih hepatocitih. Pri testu mikro jeder mišjega kostnega mozga *in vivo* pa je bil rezultat negativen.

Študije peroralne kancerogenosti pri podganah in miših so pokazale samo nizko pojavnost tumorjev dvanajstnika pri izjemno visokih odmerkih pri miših. Ni verjetno, da bi bili ti tumorji pomembni za človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinka na parjenje, plodnost, nosečnost ali parametre zarodka. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks

preživetja in telesno maso mladičev v peri- in postnatalnih študijah toksičnosti pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

Kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata: Študije genotoksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale en mesec ali manj pri kombinaciji teh dveh učinkovin, niso pokazale poslabšanja toksikoloških učinkov v primerjavi s študijami posameznih učinkovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev metabisulfit (E223)
laktoza monohidrat
rdeči železov oksid (E172)

Filmska obloga

rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
makrogol
poli(vinilalkohol)
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Pakiranje v plastenki po 30 tablet: Porabite v 60 dneh po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE plastenka s PP zaporko ali za otroke varno PP zaporko, aluminijastim tesnilom in sušilnim sredstvom z oznako „DO NOT EAT“.

Velikost pakiranja: 30, 90 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje: 90 (3 škatle po 30) filmsko obloženih tablet

Pakiranje s pretisnim omotom OPA/Al/PE/HDPE/Al, ki vsebuje 30 ali 90 tablet.
Pakiranje s perforiranim deljivim pretisnim omotom OPA/Al/PE/HDPE/Al s posameznimi odmerki, ki vsebuje 30 × 1 ali 90 × 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. september 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 24. maj 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Madžarska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA IN NALEPKA (PLASTENKA)

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev metabisulfit in laktozo monohidrat.
Glejte navodilo za nadaljnje informacije.

[Navesti samo na zunanji ovojnini]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

<Plastenke po 30 tablet: > Po odprtju porabiti v 60 dneh.

<samo za škatlo za pakiranje po 30 tablet>

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

[Navesti samo na zunanji ovojni]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat Mylan

[Navesti samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA V PLASTENKE (S t.i. Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev metabisulfit in laktozo monohidrat. Glejte navodilo za nadaljnje informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 90 (3 škatle po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po odprtju porabiti v 60 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1222/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat Mylan

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA S PLASTENKAMI (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev metabisulfit in laktozo monohidrat. Glejte navodilo za nadaljnje informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

Sestavni del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Po odprtju porabiti v 60 dneh.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1222/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PRETISNI OMOT)

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev metabisulfit in laktozo monohidrat.
Glejte navodilo za nadaljnje informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
30 × 1 filmsko obložena tableta (posamezni odmerek)
90 × 1 filmsko obložena tableta (posamezni odmerek)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1222/004 30 filmsko-obloženih tablet
EU/1/17/1222/005 90 filmsko-obloženih tablet
EU/1/17/1222/006 30 × 1 filmsko-obložena tableta (posamezni odmerek)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 filmsko-obložena tableta (posamezni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat Mylan

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan
3. Kako jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vsebuje tri učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV):

- efavirenz je nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor – NNRTI),
- emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (nucleoside reverse transcriptase inhibitor – NRTI),
- tenofovir je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (nucleotide reverse transcriptase inhibitor – NtRTI).

Vsaka od teh učinkovin, znanih kot protiretrovirusna zdravila, zavira encim (reverzno transkriptazo), ki je nujen za razmnoževanje virusa.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan je namenjeno zdravljenju okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) pri odraslih bolnikih, starih 18 let ali več, ki so bili predhodno zdravljeni z drugimi protiretrovirusnimi zdravili in pri katerih je okužba z virusom HIV-1 nadzorovana vsaj tri mesece. Pri bolnikih predhodno zdravljenje ni smelo biti neuspešno.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan:

- **če ste alergični** na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, dizoproksiltenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- **če imate hudo jetrno bolezen,**

- če imate bolezen srca, kot je nenormalen električni signal, kar se imenuje podaljšanje intervala QT, zaradi česar imate večje tveganje za hude težave s srčnim ritmom (torsade de pointes),
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen s težavami srca,
- če vam je zdravnik povedal, da imate v krvi visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij,
- če trenutno jemljete katero koli od naslednjih zdravil (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan"):
 - **astemizol ali terfenadin** (uporabljata se za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij),
 - **bepriidil** (uporablja se za zdravljenje boleznih srca),
 - **cisaprid** (uporablja se za zdravljenje zgage),
 - **elbasvir/grazoprevir** (uporablja se za zdravljenje hepatitisa C)
 - **alkaloidi rženih rožičkov** (na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (uporabljajo se za zdravljenje migren in glavobolov v rafalih),
 - **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje),
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (uporablja se za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni),
 - **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*) (pripravek rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije in tesnobe),
 - **vorikonazol** (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb),
 - **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa),
 - **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli),
 - **triazolske antimikotike,**
 - **določene antimalarike,**
 - **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov).

Če jemljete katero koli od teh zdravil, takoj obvestite zdravnika. Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan lahko povzroči resne ali smrtno nevarne neželene učinke ali pa prepreči pravilno delovanje teh zdravil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- To zdravilo ne pozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV.
- Med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan morate biti pod zdravstveno oskrbo zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
 - če jemljete druga zdravila, ki vsebujejo efavirenz, emtricitabin, dizoprosiltenofovirat, alafenamidtenofovirat, lamivudin ali adefovirdipivoksilat. Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan ne smete jemati z nobenim od teh zdravil.

- **če imate ali ste imeli bolezen ledvic** ali če so testi pokazali, da imate bolezen ledvic. Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ne priporočamo, če imate zmerno do hudo bolezen ledvic.
- Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko vpliva na vaše ledvice. Pred začetkom zdravljenja vam lahko zdravnik predpiše krvne preiskave za oceno delovanja ledvic. Zdravnik lahko krvne preiskave za nadzorovanje delovanja ledvic naroči tudi med potekom zdravljenja.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan se običajno ne jemlje skupaj z drugimi zdravili, ki lahko škodijo ledvicam (glejte *Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan*). Če se sočasnemu jemanju ni mogoče izogniti, bo vaš zdravnik enkrat tedensko preverjal delovanje ledvic.

- **če imate bolezen srca, kot je nenormalen električni signal, kar se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **če ste kdaj imeli duševne bolezni**, vključno z depresijo ali zlorabo alkohola in drugih substanc. Takoj povejte zdravniku, če ste depresivni, imate samomorilne misli ali imate nenavadne misli (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).
- **če ste v preteklosti imeli konvulzije (epileptične napade)** ali če vas zdravijo z zdravili proti epilepsiji, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero koli od teh zdravil, bo zdravnik morda moral preveriti raven zdravila proti epilepsiji v krvi, da se prepriča, da se med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ni spremenila. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti epilepsiji.
- **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom.** Pri bolnikih z boleznijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, je tveganje za hude in morebitno smrtno nevarne bolezni jeter večje. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, da preveri, kako delujejo vaša jetra in ali naj zamenja zdravilo, s katerim vas zdravi. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan** (glejte nazaj v poglavju 2, *Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan*).

Če imate okužbo z virusom hepatitisa B, bo vaš zdravnik skrbno pretehtal, kateri je najboljši režim zdravljenja za vas. Dizoproksiltenofovirat in emtricitabin, dve učinkovini v zdravilu Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, kažeta določeno aktivnost proti virusu hepatitisa B, čeprav emtricitabin ni odobren za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa B. Simptomi hepatitisa se lahko po prenehanju jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan poslabšajo. Zato bo zdravnik morda v rednih presledkih opravljal krvne preiskave, da preveri, kako dobro delujejo vaša jetra (glejte poglavje 3, *Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan*).

- Neodvisno od tega, ali ste prej kdaj imeli jetrno bolezen, bo vaš zdravnik razmislil o rednih krvnih preiskavah, da preveri, kako delujejo vaša jetra.
- **če ste starejši od 65 let.** Raziskav niso opravili pri zadostnem številu oseb, starejših od 65 let. Če ste starejši od 65 let in vam zdravnik predpiše zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, vas bo med zdravljenjem pozorno spremljal.

- **Ko začnete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan, bodite pozorni na:**
 - **znake omotice, težave pri spanju, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo v prvem dnevu ali prvih dveh dneh zdravljenja in navadno izginejo po prvih dveh do štirih tednih.
 - **kakršne koli znake kožnega izpuščaja.** Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan lahko povzroči izpuščaje. Če opazite kakršne koli znake hudega izpuščaja, ki ga spremljajo mehurji ali zvišana telesna temperatura, prenehajte jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste med jemanjem drugega nenukleozidnega zaviralca reverzne transkriptaze (NNRTI) imeli izpuščaj, je morda tveganje za nastanek izpuščaja med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan pri vas večje.
 - **kakršne koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS), ki so v preteklosti imeli oportunistične okužbe, se lahko znaki in simptomi vnetja predhodnih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV. Ti simptomi so verjetno posledica izboljšanja imunskega odziva, ki telesu omogoča boj proti okužbam, ki so morda obstajale brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli simptome okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

- **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (smrt kostnega tkiva zaradi slabše prekrvavitve v kosteh). Nekateri izmed mnogih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni so lahko med drugim trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunska supresija in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so otrdelost sklepov, bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Težave s kostmi (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in pri katerih včasih pride do zlomov) se lahko pojavijo zaradi poškodbe tubularnih celic ledvic (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

Dizoprosiltenofovirat lahko povzroči tudi izgubo kostne mase. Najbolj izrazito izgubo kostne mase so opazili v kliničnih študijah, ko so bili bolniki zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem proteaze.

Na splošno so učinki dizoprosiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

Zdravnika obvestite, če veste, da imate osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje.

Otroci in mladostniki

- **Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan ne dajajte otrokom in mladostnikom**, mlajšim od 18 let. Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan pri otrocih in mladostnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan

Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan ne smete jemati skupaj z določenimi drugimi zdravili. Ta zdravila so navedena v razdelku *Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan*, na začetku poglavja 2. Med temi zdravili so nekatera pogosto uporabljena zdravila in nekateri zeliščni pripravki (vključno s šentjanževko), ki lahko povzročijo resna medsebojna delovanja.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan prav tako ne smete jemati s katerim koli drugim zdravilom, ki vsebuje efavirenz (razen, če vam je to predpisal zdravnik), emtricitabin, dizoprosiltenofovirat, alafenamidtenofovirat, lamivudin ali adefovirdipivoksilat.

Obvestite zdravnika, če jemljete druga zdravila, ki lahko škodijo ledvicam. Med njimi so na primer:

- aminoglikozidi, vankomicin (zdravila proti bakterijskim okužbam),
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (zdravila proti virusnim okužbam),
- amfotericin B, pentamidin (zdravila proti glivičnim okužbam),
- interleukin-2 (za zdravljenje raka),
- nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah).

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (Ginkgo biloba). To lahko vpliva na količino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan ali drugih zdravil v krvi. Zdravilu lahko preneha pravilno delovati ali pa se okrepijo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zdravila ali preveriti njegovo raven v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:**

- **Zdravila, ki vsebujejo didanozin (za zdravljenje okužbe z virusom HIV):** Jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan skupaj z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša raven didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktacidozi (zvišanje mlečne kisline v krvi), ki sta bili v nekaterih primerih tudi smrtni. Zdravnik bo skrbno pretehtal, ali vam bo predpisal zdravila, ki vsebujejo tenofovir in didanozin.
- **Druga zdravila proti okužbi z virusom HIV:** Naslednji zaviralci proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ali z ritonavirjem okrepljen atazanavir ali sakvinavir. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo ali vam spremenil odmerek zaviralca proteaze. Zdravnika obvestite tudi, če jemljete maravirok.
- **Zdravila za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa C:** elbasvir/grazoprevir, glekaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Zdravila za znižanje količine maščob v krvi (imenovana tudi statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan lahko zniža količino statinov v krvi. Zdravnik bo preveril ravni holesterola in vam po potrebi spremenil odmerek statina.

- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/epileptičnih napadov (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko zniža količino antikonvulzivov v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša količino efavirena, ene izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, v krvi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drug antikonvulziv.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb,** vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezanim kompleksom *Mycobacterium avium*: klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek ali vam bo predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda dal dodatni odmerek efavirena za zdravljenje okužbe z virusom HIV.
- **Zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (antimikotiki):** itrakonazol ali pozakonazol. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko zniža količino itrakonazola ali pozakonazola v krvi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drug antimikotik.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:** atovakvon/progvanil ali artemeter/lumefantrin. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko zmanjša količino atovakvona/progvanila ali artemetra/lumefantrina v krvi.
- **Prazikvantel,** zdravilo za zdravljenje okužb s paraziti.
- **Hormonski kontraceptiv, na primer kontracepcijske tablete, injiciran kontraceptiv (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadek (na primer Implanon):** Uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko kontracepcijo (glejte poglavje *Nosečnost in dojenje*). Zaradi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan so lahko hormonski kontraceptivi manj učinkoviti. Pri ženskah, ki so prejemale efavirenz, učinkovino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, in uporabljale kontracepcijski vsadek, je prišlo do nosečnosti, čeprav ni dokazano, da je odpoved kontracepcije povzročilo zdravljenje z efavirenzom.
- **Sertralin,** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije – zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek sertralina.
- **Metamizol,** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bolečine in zvišane telesne temperature.
- **Bupropion,** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije ali za pomoč pri odvijanju od kajenja, ker bo zdravnik morda moral prilagoditi vaš odmerek bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalčkov):** Ko začnete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zaviralca kalcijevih kanalčkov.
- **Zdravila za preprečevanje zavrnitve presajenih organov (imenovana tudi imunosupresivi),** kakršna so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus. Ob začetku ali prekinitvi jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan bo vaš zdravnik natančno spremljal koncentracijo imunosupresivov v krvi in po potrebi prilagodil odmerek.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravili proti strjevanju krvi) – zdravnik bo morda prilagodil vaš odmerek varfarina ali acenokumarola.
- **Izvlčke ginka** (pripravki rastlinskega izvora).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja zdravila

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ne smejo zanositi. Zdravnik bo morda zahteval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

Če ste med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan v rodni dobi, morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcijski kontraceptivi). Efavirenz, ena izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan.

Takoj povejte zdravniku, če ste noseči ali načrtujete zanositev. Če ste noseči, smete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan samo, če se vi in vaš zdravnik odločita, da je nujno.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz, so opazili resne okvare ploda.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Če ste zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ne smete dojiti. Sestavine zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko preidejo v materino mleko ter resno škodijo otroku.

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost. Če se pri vas pojavijo ti neželeni učinki, ne upravljajte vozil in ne uporabljajte orodja ali strojev.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vsebuje natrij in laktozo

To zdravilo vsebuje 7,5 mg natrijevega metabisulfita na tableto, kar lahko redko povzroči hude preobčutljivostne reakcije in bronhospazem. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“. Ena tableta vsebuje tudi 105,5 mg laktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

ena tableta na dan, ki jo zaužijete skozi usta. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan morate jemati na prazen želodec (kar pomeni 1 uro pred ali 2 uri po obroku), najbolje zvečer pred spanjem. To lahko ublaži nekatere neželene učinke (na primer omotico, dremavico). Tableto zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan pogoltnite celo in z vodo.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan morate jemati vsak dan.

Če se zdravnik odloči za prenehanje zdravljenja z eno od učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, vam bo morda predpisal učinkovino efavirenz, emtricitabin in/ali dizoproksiltenofovirat posebej ali z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili preveč tablet zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, ste lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav morebitnih neželenih učinkov tega zdravila (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Posvetujte se z zdravnikom ali oddelkom za nujno zdravniško pomoč. Pakiranje s tabletami imejte pri sebi, da lahko hitro razložite, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan.

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan do 12 ur od časa, ko ga običajno vzamete, ga vzemite čim prej, naslednji odmerek pa vzemite ob običajnem času.

Če je že skoraj čas (manj kot 12 ur) za naslednji odmerek, izpuščenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če tableto izbruhate (v 1 uri po tem, ko ste vzeli zdravilo

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan), morate vzeti drugo tableto. Ne čakajte do naslednjega odmerka. Če ste bruhalo več kot 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, vam ni treba vzeti druge tablete.

Če ste prenehali jemati Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

Ne prenehajte jemati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, se posvetujte z zdravnikom, preden ga začnete jemati znova. Če imate težave ali je treba prilagoditi odmerek, vam bo zdravnik morda predpisal posamezne učinkovine zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan.

Ko vam začne zmanjkovati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, si ga priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, saj se količina virusa lahko začne večati, tudi če zdravilo prenehate jemati samo za kratek čas. Virus bo potem morda težje zdraviti.

Če ste hkrati okuženi z virusom HIV in virusom hepatitisa B, je še posebej pomembno, da ne prenehate jemati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih so krvne preiskave ali simptomi pokazali, da se je hepatitis poslabšal po prenehanju jemanja emtricitabina ali dizoproksiltenofovirat (dve od treh učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan). Če jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan prekinete, vam bo zdravnik morda priporočil

nadaljevanje zdravljenja zaradi hepatitisa B. Morda bo treba opravljati krvne preiskave za kontrolo delovanja jeter še štiri mesece po prenehanju zdravljenja. Morda bo potrebno opravljati krvne preiskave za kontrolo delovanja jeter še 4 mesece po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo ali cirozo jeter prekinitve zdravljenja ni priporočljiva, ker lahko povzroči poslabšanje hepatitisa, kar je lahko smrtno nevarno.

Zdravnika takoj obvestite o kakršnih koli novih ali nenavadnih simptomih po prenehanju zdravljenja, zlasti o simptomih, ki jih povezuje z okužbo z virusom hepatitisa B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki: takoj se posvetujte z zdravnikom

- **Laktacidoza** (čezmerna količina mlečne kisline v krvi) je redek (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), vendar resen neželeni učinek, ki je lahko smrten. Naslednji neželeni učinki so lahko znak laktacidoze:
 - globoko, hitro dihanje;
 - dremavost;
 - siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje in bolečina v želodcu.

Če menite, da imate laktacidozo, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi možni resni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, glejte poglavje 2);
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla;
- jezno vedenje, samomorilne misli, čudne misli, paranoja, nezmožnost jasnega razmišljanja, vpliv na razpoloženje, vidno ali slišno zaznavanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), poskus samomora, sprememba osebnosti (psihoza), katatonija (stanje, pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben ali onemel);
- bolečina v trebuhu (želodcu), ki jo povzroča vnetje trebušne slinavke;
- pozabljenost, zmedenost, epileptični napadi, nerazumljiv govor, tremor (tresenje);
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu), ki jo povzroča vnetje jeter;
- poškodbe ledvičnih tubulov.

Poleg zgoraj navedenih psihiatrični neželeni učinki vključujejo tudi blodnje (zmotna prepričanja) in nevrozo. Nekateri bolniki so storili samomor. Te težave se pogosteje pojavijo pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli duševno bolezen. Če imate take simptome, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki na jetra: če ste okuženi z virusom hepatitisa B, se vam lahko po prekinitvi zdravljenja hepatitis poslabša (glejte poglavje 3).

Naslednji neželeni učinki so **redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- jetrna odpoved, ki v nekaterih primerih povzroči smrt ali zahteva presaditev jeter. Ta učinek se je pojavil večinoma pri bolnikih, ki so že imeli jetrno bolezen, vendar pa je bilo nekaj poročanj o pojavu pri bolnikih, ki prej niso imeli jetrne bolezni;
- vnetje ledvic, izločanje velike količine urina in občutek žeje;
- bolečina v hrbtu, ki jo povzročajo ledvične težave, vključno z levično odpovedjo. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, s čimer bo preveril, ali vaše ledvice delujejo pravilno;
- mehčanje kosti (z bolečino v kosteh in včasih zlomi), ki se lahko pojavi zaradi poškodbe celic ledvičnih tubulov;
- zamaščena jetra.

Če menite, da imate katerega koli od teh resnih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Najpogostejši neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- omotica, glavobol, driska, siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje;
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali madeži, ki jih včasih spremljajo mehurji in otekanje kože), ki so lahko posledica alergijske reakcije;
- občutek šibkosti.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- znižanje ravni fosfatov v krvi;
- povišano raven kreatin-kinaze v krvi, ki lahko povzroči bolečino v mišicah in šibkost.

Drugi možni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije;
- motnje koordinacije in ravnotežja;
- zaskrbljenost ali depresija;
- težave s spanjem, nenormalne sanje, težave s koncentracijo, dremavost;
- bolečina, bolečina v želodcu;
- težave s prebavo, ki povzročajo neugodje po obrokih, občutek napihnjenosti, vetrove;
- izguba teka;
- utrujenost;
- srbenje;
- spremembe barve kože, vključno s potemnjeno kožo v zaplatah, ki pogosto začnejo nastajati na dlaneh in stopalih.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- majhno število belih krvnih celic (zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za okužbo);
- težave z jetri in trebušno slinavko;
- povišane ravni maščobnih kislin (trigliceridov), bilirubina ali sladkorja v krvi.

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- razgradnja mišic, bolečina v mišicah ali šibkost;
- anemija (majhno število rdečih krvničk);
- občutek vrtenja ali nagibanja (vrtoglavica), žvižganje, piskanje ali drug vztrajen zvok v ušesu;
- zamegljen vid;
- mrzlica;
- povečanje prsi pri moških;
- zmanjšana želja po spolnosti;

- zardevanje;
- suha usta;
- povečan tek.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- znižanje ravni kalija v krvi;
- povišanje ravni kreatinina v krvi;
- beljakovine v urinu;
- povišano raven holesterola v krvi.

Razgradnja mišic, mehčanje kosti (z bolečino v kosteh in včasih zlomi), bolečina v mišicah, mišična šibkost in znižanje ravni kalija ali fosfatov v krvi so lahko posledica poškodbe celic ledvičnih tubulov.

Naslednji neželeni učinki so **redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- srbeč kožni izpuščaj, ki ga povzroči reakcija na sončno svetlobo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju poleg oznake „EXP“.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pakiranje v plastenki po 30 tablet: Napišite datum odprtja plastenke na nalepko in/ali škatlo, v za to predviden prostor. Porabite v 60 dneh po odprtju.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

- Učinkovine so efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Ena filmsko obložena tableta zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki maleata).
- Druge sestavine zdravila v filmsko obloženi tableti so premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev metabisulfit (E223), laktoza monohidrat in rdeči železov oksid (E172).
- To zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit (E223) in laktozo. Glejte poglavje 2.
- Druge snovi v filmski oblogi tablete so rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), makrogol, poli(vinilalkohol), smukec, titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan in vsebina pakiranja
Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan filmsko obložene tablete so rožnate barve, v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako „M“ na eni strani in „TME“ na drugi strani.

To zdravilo je na voljo v platenkah s sušilnim sredstvom z oznako „DO NOT EAT“, ki vsebujejo 30 ali 90 filmsko obloženih tablet in v skupnih pakiranjih z 90 filmsko obloženimi tabletami, ki vsebujejo 3 platenke s 30 filmsko obloženimi tabletami.

To zdravilo je na voljo v pakiranjih s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet, in v pakiranjih s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 30 × 1 ali 90 × 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.