

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtenef, 600 mg + 200 mg + 245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny i 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300,6 mg tenofowiru dizoproksylu bursztynianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe tabletki powlekane o kształcie kapsułki, gładkie po obu stronach, o wymiarach 11 mm x 22 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Emtenef jest produktem złożonym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl. Jest on wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, w wieku 18 lat i starszych, u których doszło do zmniejszenia wirerii do poziomu RNA HIV-1 <50 kopii/ml po stosowaniu dotychczasowej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej przez ponad trzy miesiące. Przed rozpoczęciem pierwszego schematu terapii przeciwretrowirusowej należy upewnić się, że u pacjenta nie było niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe oraz nie stwierdzono zakażenia ukrytymi szczepami wirusa z mutacjami powodującymi znaczącą oporność na którykolwiek z trzech składników produktu leczniczego Emtenef (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wykazanie korzyści stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl opiera się głównie na wynikach badania klinicznego trwającego 48 tygodni, w którym pacjentom ze stabilnym zmniejszeniem wirerii, zamieniono skojarzoną terapię przeciwretrowirusową na złożony produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (patrz punkt 5.1). Obecnie brak jest danych z badań klinicznych z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów dotychczas nieleczonych lub wcześniej intensywnie leczonych.

Brak jest danych potwierdzających stosowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Emtenef to jedna tabletki zażywana doustnie, raz na dobę.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Emtenef i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt leczniczy Emtenef i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Emtenef i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Emtenef, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Emtenef, pacjent nie musi przyjmować drugiej dawki.

Zaleca się, aby produkt leczniczy Emtenef przyjmować na czczo, ponieważ pokarm może powodować zwiększone narażenie na efawirenz oraz może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W celu poprawy tolerancji efawirenzu, ze względu na działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, zaleca się przyjmowanie dawki przed snem (patrz punkt 4.8).

Przewiduje się, że narażenie na tenofowir (AUC) będzie o około 30% mniejsze po podaniu produktu leczniczego Emtenef na czczo w porównaniu z podaniem podczas posiłku pojedynczego składnika - tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące przełożenia klinicznego faktu zmniejszenia narażenia farmakokinetycznego na lek. U pacjentów ze zmniejszeniem wiremii można się spodziewać, że znaczenie kliniczne tego zjawiska będzie ograniczone (patrz punkt 5.1).

Gdy wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu leczniczego Emtenef lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych.

Jeśli leczenie produktem leczniczym Emtenef zostanie przerwane, należy uwzględnić długi okres półtrwania efawirenzu (patrz punkt 5.2) oraz długi wewnątrzkomórkowy okres półtrwania emtrycytabiny i tenofowiru. Ze względu na występujące wśród pacjentów zróżnicowanie tych parametrów oraz kwestie dotyczące rozwoju oporności, należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV, również biorąc pod uwagę powód przerwania podawania.

Modyfikacja dawkowania: jeśli produkt leczniczy Emtenef jest podawany w skojarzeniu z ryfampicyną pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej, można rozważyć podawanie dodatkowej dawki efawirenzu, wynoszącej 200 mg na dobę (dawka całkowita 800 mg) (patrz punkt 4.5).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Emtenef pacjentom w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Emtenef nie jest zalecany dla pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCl) <50 ml/min). Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagają modyfikacji przerwy między podaniem dawek emtrycytabiny oraz tenofowiru dizoproksylu, czego nie można osiągnąć stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodną chorobą wątroby (grupa A w skali ChildaPughaTurcotte'a, CPT) mogą być leczeni zwykle zalecaną dawką produktu leczniczego Emtenef (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pacjentów należy starannie monitorować pod kątem działań niepożądanych, w szczególności objawów ze strony układu nerwowego związanych z efawirenzem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jeśli podawanie produktu leczniczego Emtenef pacjentom zakażonym jednocześnie HIV i HBV zostanie przerwane, należy ich ściśle kontrolować w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Emtenef należy połykać w całości popijając wodą, raz na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (grupa C w skali CPT) (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne podawanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, midazolamu, triazolamu, pimozydu, beprydylu lub alkaloidów sporyszu (na przykład ergotaminy, dihydroergotaminy, ergonowiny i metyloergonowiny). Konkurowanie efawirenzu o cytochrom P450 (CYP) 3A4 może powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużającego się działania uspokajającego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie worykonazolu. Efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenzu w osoczu. Produkt leczniczy Emtenef jest produktem złożonym, dlatego nie jest możliwa modyfikacja dawki efawirenzu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie preparatów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenzu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Produktu leczniczego Emtenef, jako produktu złożonego, nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi te same substancje czynne: emtrycyabinę lub tenofowir dizoproksyl.

Ten produkt leczniczy nie powinien być podawany jednocześnie z produktami zawierającymi efawirenz, o ile nie jest to niezbędne w celu modyfikacji dawki, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Ze względu na podobieństwa z emtrycyabiną, produktu leczniczego Emtenef nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Ten produkt leczniczy nie powinien być podawany jednocześnie z adefowirem dipiwoksydem ani z produktami leczniczymi zawierającymi tenofowir alafenamid.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtenef i dydanozyny nie jest zalecane, ponieważ po jednoczesnym podawaniu z tenofowirem dizoproksylem następuje istotne zwiększenie narażenia na dydanozynę, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtenef i sofosbuwiru z welpataswirem nie jest zalecane, ponieważ oczekiwane jest zmniejszenie stężenia welpataswiru w osoczu po jednoczesnym

podawaniu z efawirenzem, prowadzące do zmniejszonego działania leczniczego sofosbuwiru z welpataswirem (patrz punkt 4.5).

Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wyciągów z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) (patrz punkt 4.5).

Zmiana schematu leczenia przeciwretrowirusowego inhibitorami proteazy

Obecnie dostępne dane wykazują tendencję: u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwretrowirusowemu inhibitorami proteazy zmiana na złożony produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl może prowadzić do osłabienia reakcji na leczenie (patrz punkt 5.1). Pacjentów tych należy uważnie monitorować czy nie zwiększa się miano wirusa oraz czy nie występują działania niepożądane, ponieważ profil bezpieczeństwa efawirenu różni się od profilu inhibitorów proteazy.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Emtenef lub jakąkolwiek inną terapię przeciwretrowirusową nadal mogą występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami związanymi z HIV.

Przenoszenie HIV

Chociaż skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. W celu uniknięcia zakażenia należy przestrzegać środków ostrożności, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Wpływ pokarmu

Podawanie produktu leczniczego Emtenef z pokarmem może zwiększać narażenie na efawirenz (patrz punkt 5.2) i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zalecana się, aby produkt leczniczy Emtenef przyjmować na czczo, najlepiej przed snem.

Choroby wątroby

Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl nie zostały ustalone u pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Emtenef jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Efawirenz jest głównie metabolizowany w układzie CYP, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Emtenef pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów tych należy uważnie monitorować, czy nie występują działania niepożądane efawirenu, w szczególności objawów ze strony układu nerwowego. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne w celu określenia nasilenia choroby wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) i dlatego powinni być monitorowani zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeżeli istnieją dowody nasilenia choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy do wartości przewyższających 5-krotnie górną granicę normy, należy rozważyć stosunek korzyści z kontynuowania leczenia produktem leczniczym Emtenef do ryzyka wystąpienia znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów poddanych leczeniu innymi produktami leczniczymi, które wykazują działanie toksyczne na wątrobę, zaleca się również monitorowanie enzymów wątrobowych.

Zdarzenia wątrobowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, występującej również u pacjentów, u których nie odnotowano uprzednio istniejącej choroby wątroby, ani innych możliwych do stwierdzenia czynników ryzyka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć monitorowanie enzymów wątrobowych u wszystkich pacjentów niezależnie od uprzednio istniejących zaburzeń czynności wątroby ani innych czynników ryzyka.

Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV)

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawani CART, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych ze strony wątroby.

Lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV w celu zapewnienia optymalnego leczenia zakażenia HIV u pacjentów jednocześnie zakażonych HBV.

W przypadku jednoczesnej terapii przeciwwirusowej zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się także z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostały ustalone. W badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina i tenofowir, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, wykazywały aktywność wobec HBV (patrz punkt 5.1). Ograniczone doświadczenie kliniczne sugeruje, że emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl wykazują aktywność wobec HBV, kiedy są stosowane w celu opanowania zakażenia HIV w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej. Zaprzeszczenie terapii produktem leczniczym Emtenef u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Należy ściśle kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV, którzy zaprzestali stosowania tego leku, przez co najmniej cztery miesiące po zakończeniu leczenia produktem Emtenef. W razie konieczności należy ponownie zastosować leczenie przeciw zapaleniu wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby występujące po zakończeniu leczenia może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Objawy psychiczne

U pacjentów leczonych za pomocą efawirenu odnotowano działania niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Pacjenci, u których w wywiadzie występowały zaburzenia psychiczne, wydają się być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia ciężkich psychicznych działań niepożądanych. Zwłaszcza ciężka depresja występowała dużo częściej u tych pacjentów, którzy w przeszłości przebyli depresję. Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano także ciężką depresję, zgony w wyniku samobójstwa, omamy i zachowania przypominające psychozy. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia objawów, takich jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, aby ocenić, czy objawy mogą mieć związek ze stosowaniem efawirenu. Jeśli tak, to należy określić, czy ryzyko dalszej terapii przeważa nad korzyściami z leczenia (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu nerwowego

Objawy, w tym między innymi zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i niezwykle sny są często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących efawirenz w dawce 600 mg na dobę w badaniach klinicznych. Zawroty głowy były opisywane również w badaniach klinicznych nad emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem. Ból głowy odnotowano w badaniach klinicznych nad emtrycytabiną (patrz punkt 4.8). Objawy ze strony układu nerwowego, związane z efawirenzem, zwykle rozpoczynały się w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2-4 tygodniach. Należy poinformować pacjentów, że gdyby takie częste działania niepożądane wystąpiły, jest prawdopodobne, że ustąpią w trakcie dalszego leczenia oraz że takie działania nie zwiastują rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

Drgawki

Drgawki obserwowano u pacjentów otrzymujących efawirenz, na ogół u których już wcześniej występowały napady drgawek. Pacjenci otrzymujący jednocześnie przeciwdrgawkowe produkty lecznicze, metabolizowane głównie w wątrobie, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital, mogą wymagać okresowego kontrolowania stężenia tych substancji w osoczu. W badaniu dotyczącym interakcji między lekami, podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i efawirenzu, stężenie karbamazepiny w osoczu było zmniejszone (patrz 4.5). Należy zachować ostrożność w przypadku jakiegokolwiek pacjenta, u którego występowały wcześniej drgawki.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Emtenef nie jest zalecany dla pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagają modyfikacji dawki emtrycytabiny oraz tenofowiru dizoproksylu, czego nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy unikać stosowania tego produktu leczniczego jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich przyjęciu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Emtenef i leków o działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydów, amfoterycyny B, foskarnetu, gancyklowiru, pentamidyny, wankomycyny, cydofowiru, interleukiny²), należy co tydzień kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt leczniczy Emtenef jest stosowany jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w praktyce klinicznej obserwowano niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Emtenef zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również kontrolowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek, konieczne jest częstsze kontrolowanie czynności nerek.

Jeżeli u któregoś pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Emtenef stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub jeśli klirens kreatyniny zmniejszył się do <50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 Zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). Ponieważ produkt leczniczy Emtenef jest produktem złożonym i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami poszczególnych składników nie mogą być zmienione, leczenie tym produktem leczniczym należy przerwać u pacjentów z potwierdzonym klirensiem kreatyniny wynoszącym <50 ml/min lub stężeniem fosforanów w surowicy zmniejszonym do $<1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Przerwanie terapii tym produktem leczniczym należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny. Gdy przerwanie leczenia jednym ze składników produktu leczniczego Emtenef jest wskazane lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, dostępne są produkty zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl.

Wpływ na kości

W kontrolowanym, trwającym 144 tygodnie badaniu klinicznym z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano tenofowir dizoproksyl ze stawudyną, stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem. W obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kośćca były znacząco większe w grupie przyjmującej tenofowir dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra było znacząco większe.

Jednakże po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem, stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Należy rozważyć alternatywne schematy leczenia u pacjentów z osteoporozą, z wysokim ryzykiem wystąpienia złamań.

Zmiany w obrębie kości (rzadko przyczyniające się do złamań) mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalik bliższego nerki (patrz punkt 4.8). W przypadku podejrzenia występowania zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Reakcje skórne

Podczas stosowania poszczególnych składników złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl zgłaszano występowanie łagodnej do średnio nasilonej wysypki. Wysypka związana z efawirenzem zwykle ustępowała podczas kontynuacji leczenia. Odpowiednie leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy mogą poprawić tolerancję i przyspieszyć ustępowanie wysypki.

U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem opisano występowanie ciężkiej wysypki połączonej z tworzeniem się pęcherzy, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń (patrz punkt 4.8). Częstość występowania rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona wynosiła około 0,1%. Produkt leczniczy Emtenef należy odstawić, jeśli pojawi się u pacjenta ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzy, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Doświadczenia związane ze stosowaniem efawirenu u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należącymi do grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, są ograniczone. Ten produkt leczniczy nie jest zalecany dla pacjentów, u których wystąpiły zagrażające życiu reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona) podczas przyjmowania nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. Monitorowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi wyznaczają ustalone wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia mitochondrialne po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę te wyniki w przypadku jakiegokolwiek dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Wyniki te nie stanowią podstawy do odrzucenia aktualnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania terapii przeciwretrowirusowej u kobiet w ciąży w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle takie reakcje obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Jakiegokolwiek objawy stanu zapalnego powinny zostać ocenione i w razie konieczności odpowiednio leczone.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak obserwowany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) długotrwałe otrzymujących CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Pacjenci z ukrytymi mutacjami HIV1

Należy unikać podawania produktu leczniczego Emtenef pacjentom zakażonym HIV1 z ukrytą mutacją K65R, M184V/I lub K103N (patrz 4.1 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności wątroby lub nerek, dlatego należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu leczniczego Emtenef u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Emtenef zawiera efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, więc każde interakcje zidentyfikowane dla tych substancji mogą dotyczyć również tego produktu leczniczego. Badania dotyczące interakcji z tymi substancjami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu leczniczego Emtenef, jako produktu złożonego, nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje czynne: emtrycytabinę lub tenofowir dizoproksyl. Ten produkt leczniczy nie powinien być podawany jednocześnie z produktami zawierającymi efawirenz, o ile nie jest to niezbędne w celu modyfikacji dawki, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Ze względu na podobieństwa z emtrycytabiną, tego produktu leczniczego nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna. Produkt leczniczy Emtenef nie powinien być podawany jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem ani z produktami leczniczymi zawierającymi tenofowir alafenamid.

W warunkach *in vivo* efawirenz jest induktorem enzymów CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów, ich stężenia w osoczu krwi mogą być zmniejszone. Efawirenz może być induktorem enzymów CYP2C19 i CYP2C9; jednak w warunkach *in vitro* obserwowano również hamowanie, a wynik netto jednoczesnego stosowania z substratami tych enzymów nie jest wyjaśniony (patrz punkt 5.2).

Narażenie na efawirenz może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi (np. rytonawirem) lub pokarmami (np. sokiem grejpfrutowym), które hamują aktywność CYP3A4 lub CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z miłorzębu dwuklapowego

(*Ginkgo biloba*) i ziele dziurawca), które indukują te enzymy, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wyciągów z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*) (patrz punkt 4.4).

Badania *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetycznych interakcji wykazały, że możliwość wystąpienia interakcji emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z innymi produktami leczniczymi, zachodzących za pośrednictwem CYP, jest mała.

Interakcja z testem kannabinoidowym

Efawirenz nie wiąże się z receptorami kannabinoidowymi. W związku z badaniami przesiewowymi u osób niezakażonych i pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących efawirenz zgłaszano fałszywie dodatnie wyniki testu wykrywającego kannabinoidy w moczu.

W takich przypadkach zaleca się przeprowadzenie potwierdzającego testu bardziej specyficzną metodą, taką jak chromatografia gazowa lub spektrometria masowa.

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie

Produktu leczniczego Emtenef nie wolno podawać jednocześnie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż hamowanie ich metabolizmu może prowadzić do wystąpienia ciężkich zdarzeń zagrażających życiu (patrz punkt 4.3).

Worykonazol: jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenu i worykonazolu jest przeciwwskazane. Ponieważ produkt leczniczy Emtenef jest produktem złożonym, nie ma możliwości modyfikacji dawki efawirenu; dlatego worykonazolu i tego produktu leczniczego nie należy stosować jednocześnie (patrz punkt 4.3 i Tabela 1).

Ziele dziurawca (Hypericum perforatum): jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Emtenef i ziela dziurawca lub preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane. Stężenie efawirenu w osoczu może być zmniejszone w wyniku jednoczesnego stosowania ziela dziurawca, z powodu indukcji przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących lek i (lub) białek transportujących. Jeśli pacjent już przyjmuje ziele dziurawca, należy je odstawić, sprawdzić poziom wiremii i, jeśli to możliwe, stężenie efawirenu. Stężenie efawirenu może zwiększyć się po odstawieniu ziela dziurawca. Działanie indukujące ziela dziurawca może utrzymywać się przez przynajmniej 2 tygodnie po zakończeniu jego stosowania (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Atazanawir z rytonawirem: brak jest wystarczających danych w celu ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania atazanawiru z rytonawirem w skojarzeniu z produktem leczniczym Emtenef. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru i rytonawiru z tym produktem leczniczym (patrz tabela 1).

Dydanozyna: nie jest zalecane jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Emtenef z dydanozyną (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

Sofosbuwir z welpataswirem: nie jest zalecane jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Emtenef i sofosbuwiru z welpataswirem (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

Produkty lecznicze eliminowane przez nerki: eliminacja emtrycytabiny i tenofowiru zachodzi głównie przez nerki, dlatego jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Emtenef z produktami leczniczymi powodującymi ograniczenie czynności nerek lub konkurującymi w procesie aktywnego wydzielenia w kanalikach nerkowych (np. cydofowir) może spowodować podwyższenie w surowicy stężeń emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Należy unikać stosowania tego produktu leczniczego jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich zastosowaniu. Niektóre przykłady obejmują

między innymi: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir czy interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

W tabeli 1. poniżej wymieniono interakcje zachodzące między złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl albo jego składnikami lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie oznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmiany jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.”, raz na dobę jako „1 × d.”, a co 8 godzin jako „co 8 godz.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy produktem leczniczym Emtenef albo jego poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, tenofowir dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Jednoczesne stosowanie atazanawiru i rytonawiru z tenofowirem powodowało zwiększenie narażenia na tenofowir. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek.	Jednoczesne stosowanie atazanawiru z rytonawirem oraz produktu leczniczego Emtenef nie jest zalecane.
Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)	Atazanawir (pm – po południu): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	

Atazanawir, rytonawir, efawirenz (400 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 600 mg 1 × d., przyjmowane podczas posiłku)	Atazanawir (pm – po południu): AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * w porównaniu z atazanawirem 300 mg i rytonawirem 100 mg 1 × d. wieczorem bez efawirenz. Zmniejszenie wartości C _{min} atazanawiru może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność atazanawiru. ** w oparciu o porównanie przeprowadzone w przeszłości. Jednoczesne stosowanie efawirenz z atazanawirem i rytonawirem nie jest zalecane.	
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir, rytonawir, efawirenz (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.) *dawki mniejsze niż zalecane; podobnych obserwacji oczekuje się po podaniu dawek zalecanych.	Darunawir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcja CYP3A4). Efawirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (hamowanie CYP3A4)	Stosowanie produktu leczniczego Emtenef w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę może prowadzić do mniejszego niż optymalne C _{min} darunawiru. Jeśli stosuje się produkt leczniczy Emtenef w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, należy stosować darunawir i rytonawir w schemacie leczenia 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktem leczniczym Emtenef. Patrz poniżej – rytonawir.
Darunawir, rytonawir, tenofowir dizoproksyl (300 mg 2 × d.*, 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.) *dawki mniejsze niż zalecane	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Z powodu różnic w szlakach eliminacji, interakcje nie są przewidywane.	Kontrolowanie czynności nerek może być wskazane, szczególnie u pacjentów z współistniejącą chorobą ogólnoustrojową, chorobą nerek lub przyjmujących środki toksyczne dla nerek.
Fosamprenawir, rytonawir, efawirenz (700 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.	Produkt leczniczy Emtenef i fosamprenawir z rytonawirem mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji

Fosamprenawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	dawek. Patrz poniżej – rytonawir.
Fosamprenawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Indynawir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indynawir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Podobne zmniejszenie narażenia na indynawir obserwowano podczas podawania indynawiru 1000 mg co 8 godz. z efawirenzem 600 mg 1 × d (indukcja CYP3A4). W celu jednoczesnego stosowania efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.	Nie są dostępne wystarczające dane, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki indynawiru podczas podawania ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Chociaż nie ustalono znaczenia klinicznego zmniejszonego stężenia indynawiru, należy wziąć pod uwagę nasilenie obserwowanej interakcji farmakokinetycznej podczas wyboru schematu leczenia zawierającego zarówno efawirenz, składnik produktu leczniczego Emtenef, jak i indynawir.
Indynawir, emtrycytabina (800 mg co 8 godz., 200 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indynawir, tenofowiru dizoproksyl (800 mg co 8 godz., 245 mg 1 × d.)	Indynawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek.	Nie są dostępne wystarczające dane, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki lopinawiru z rytonawirem podczas podawania ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Jednoczesne stosowanie lopinawiru z rytonawirem oraz produktu leczniczego Emtenef nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
---	--	---

<p>Lopinawir z rytonawirem w kapsułkach miękkich lub roztworze do podawania doustnego i efawirenz</p> <p>Lopinawir z rytonawirem w tabletkach i efawirenz (400 mg ze 100 mg 2 × d. i 600 mg 1 × d.)</p> <p>(500 mg ze 125 mg 2 × d. i 600 mg 1 × d.)</p>	<p>Znaczące zmniejszenie ekspozycji na lopinawir powodujące konieczność modyfikacji dawkowania lopinawiru z rytonawirem. Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z dwoma lekami z grupy NRTI – lopinawirem i rytonawirem (kapsułki miękkie) 533 mg ze 133 mg dwa razy na dobę, uzyskiwano podobne stężenie lopinawiru w osoczu w porównaniu z lopinawirem i rytonawirem (kapsułki miękkie) 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu (dane archiwalne).</p> <p>Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40%</p> <p>Stężenia lopinawiru: podobne do lopinawiru z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu. Konieczna jest modyfikacja dawki podczas podawania lopinawiru i rytonawiru z efawirenzem. W celu jednoczesnego stosowania efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, poniżej.</p>	
<p>Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>Rytonawir, efawirenz (500 mg 2 × d. + 600 mg 1 × d.)</p>	<p>Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczór AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczór C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) Wieczór C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46)</p> <p>(hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP)</p> <p>Kiedy efawirenz był podawany jednocześnie z rytonawirem w dawce wynoszącej 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, skojarzenie nie było dobrze tolerowane (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych). Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące tolerancji efawirenu podawanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg, raz lub dwa razy na dobę).</p>	<p>Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 600 mg i produktu leczniczego Emtenef nie jest zalecane. Podczas stosowania produktu leczniczego Emtenef z rytonawirem w małej dawce należy uwzględnić możliwość częstszego występowania działań niepożądanych związanych ze efawirenzem z powodu możliwości wystąpienia interakcji farmakodynamicznych.</p>

Rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.
Rytonawir, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
Sakwinawir, rytonawir, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W celu jednoczesnego stosowania efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz punkt dotyczący rytonawiru, powyżej.	Nie są dostępne wystarczające dane, aby ustalić zalecenia dotyczące dawkowania sakwinawiru z rytonawirem podczas podawania ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl.
Sakwinawir, rytonawir, tenofowir dizoproksyl	Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po podaniu tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie sakwinawiru z rytonawirem oraz produktu leczniczego Emtenef nie jest zalecane.
Sakwinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Stosowanie produktu leczniczego Emtenef w skojarzeniu z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteaz nie jest zalecane.
Antagoniści CCR5		
Marawirok, efawirenz (100 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenu, nie przewiduje się żadnego działania.	Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego marawirok.
Marawirok, tenofowir dizoproksyl (300 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Marawirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Nie mierzono stężeń tenofowiru, nie przewiduje się żadnego działania.	
Marawirok + emtrycytabina:	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Inhibitory transferu łańcuchów integraz		
Raltegrawir, efawirenz (400 mg pojedyncza dawka, -)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↑ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcja UGT1A1)	Produkt leczniczy Emtenef i raltegrawir mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji dawek.

Raltegrawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2× d., -)	Raltegrawir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) Tenofowir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%
Raltegrawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)

NRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z zastosowaniem efawirenz i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) innych niż lamiwudyna, zydowudyna i tenofowiru dizoproksyl. Nie wykryto i nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ szlaki metaboliczne nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i efawirenz są różne i jest mało prawdopodobne, aby związki te konkurowały o te same enzymy metaboliczne oraz drogi eliminacji.	Z powodu podobieństw pomiędzy lamiwudyną i emtrycytabiną, składnikiem produktu leczniczego Emtenef, nie należy podawać produktu leczniczego Emtenef w skojarzeniu z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
-----------------	---	---

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
NNRTI, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Ponieważ stosowanie dwóch leków z grupy NNRTI nie wykazało korzystnego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Emtenef i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.

Dydanozyna, tenofowir dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Jednoczesne stosowanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, przypuszczalnie z powodu wystąpienia interakcji wewnątrzkomórkowych, powodujących zwiększenie stężenia fosforylowanej (tj. aktywnej) dydanozyny. Jednoczesne stosowanie dydanozyny w zmniejszonej dawce wynoszącej 250 mg i tenofowiru dizoproksylu wiązało się z doniesieniami o wysokim wskaźniku niepowodzeń wirusologicznych w ramach kilku badanych kombinacji.	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Emtenef i dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Boceprewir, efawirenz (800 mg co 8 godz., 600 mg 1 × d.)	Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efawirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcja CYP3A – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤25%.	Stężenia minimalne boceprewiru w osoczu były zmniejszone podczas podawania z efawirenzem, składnika produktu leczniczego Emtenef. Nie poddano bezpośredniej ocenie wyników klinicznych zaobserwowanego zmniejszenia minimalnego stężenia boceprewiru.
Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)

<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d, 400 mg 1 × d.) + Efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg 1 × d, 200 mg 1 × d, 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310071: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg 1 × d, 200 mg 1 × d, 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-3310071: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Welpataswir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	<p>Oczekuje się zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu podczas jednoczesnego stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z sofosbuwirem z welpataswirem. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Emtenef i sofosbuwiru z welpataswirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego</p>	<p>Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)</p>	<p>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)</p>

<p>Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) +</p> <p>Efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg 1 × d, 200 mg 1 × d, 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-3310071: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Produkt leczniczy Emtenef i sofosbuwir mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji dawek.</p>
<p>Telaprewir, efawirenz (1,125 mg co 8 godz., 600 mg 1 × d.)</p>	<p>Telaprewir (w odniesieniu do 750 mg co 8 godz.): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) Efawirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcja CYP3A przez efawirenz)</p>	<p>Jeśli produkt leczniczy Emtenef i telaprewir są stosowane jednocześnie, należy podawać 1,125 mg telaprewiru co 8 godzin.</p>
<p>Symeprewir, efawirenz: (150 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)</p>	<p>Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤25%. (indukcja CYP3A4).</p>	<p>Jednoczesne stosowanie symeprewiru z efawirenzem, składnikiem produktu leczniczego Emtenef, powodowało znaczące zmniejszenie stężenia symeprewiru w osoczu z powodu indukcji CYP3A przez efawirenz, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne stosowanie symeprewiru z produktem leczniczym Emtenef nie jest zalecane.</p>
<p>Symeprewir, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ symeprewir i emtrycytabina są eliminowane różnymi szlakami.</p>	
<p>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego</p>	<p>Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)</p>	<p>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)</p>

Symeprewir, tenofowir dizoproksyl (150 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Symeprewir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Brak wpływu (↔) odpowiada zmniejszeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤20% lub zwiększeniu oszacowanej średniej geometrycznej o ≤25%.	
Antybiotyki		
Klarytromycyna, efawirenz (500 mg 2 × d., 400 mg 1 × d.)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4). U 46% niezakażonych ochotników otrzymujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Nie jest znane znaczenie kliniczne zmian stężeń klarytromycyny w osoczu. Można rozważyć zastosowanie alternatywnych leków względem klarytromycyny (np. azytromycyny). Nie przeprowadzono badań dotyczących innych antybiotyków makrolidowych, takich jak erytromycyna, w skojarzeniu ze złożonym produktem lecznym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl.
Klarytromycyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Klarytromycyna, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna, efawirenz (300 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4).	Dawka dobową ryfabutyny powinna zostać zwiększona o 50% w przypadku podania z produktem leczniczym Ementef. Należy rozważyć podwojenie dawki ryfabutyny w schematach, w których ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu w skojarzeniu z produktem lecznym Ementef. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2).
Ryfabutyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Ryfabutyna, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
Ryfampicyna, efawirenz (600 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)	Gdy produkt leczniczy Emtenef jest przyjmowany z ryfampicyną przez pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej, dodatkowe 200 mg na dobę (łącznie 800 mg) efawirenu może spowodować podobne narażenie na lek, jak dobową dawkę 600 mg efawirenu, przyjmowaną bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tak zmodyfikowanej dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Modyfikując dawki należy uwzględnić indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się modyfikacji dawki ryfampicyny podczas podawania z produktem leczniczym Emtenef.
Ryfampicyna, tenofowir dizoproksyl (600 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ryfampicyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Ryfampicyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itraconazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ponieważ nie można zalecić określonej dawki, podczas stosowania itraconazolu z produktem leczniczym Emtenef, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwgrzybiczego.
Itrakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Itrakonazol, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Posakonazol, efawirenz (-, 400 mg 1 × d.)	Posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcja UDP-G)	Należy unikać jednoczesnego stosowania posakonazolu i produktu leczniczego Emtenef, chyba, że korzyść dla pacjenta przeważa nad ryzykiem.
Posakonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Posakonazol, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
Worykonazol, efawirenz (200 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych) Jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenu i worykonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	Ponieważ produkt leczniczy Emtenef jest produktem złożonym, nie ma możliwości modyfikacji dawki efawirenu; dlatego worykonazolu i produktu leczniczego Emtenef nie należy stosować jednocześnie.
Worykonazol, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Worykonazol, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Leki przeciwmalaryczne		
Artemeter, lumefantryna, efawirenz (tabletki 20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 doby, 600 mg 1 × d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemizynina (czynny metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcja CYP3A4).	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Emtenef i tabletek zawierających artemeter z lumefantryną, ponieważ zmniejszone stężenie artemeteru, dihydroartemizyniny lub lumefantryny może powodować zmniejszoną skuteczność przeciwmalaryczną.
Artemeter, lumefantryna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Artemeter, lumefantryna, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atowakwon i chlorowoderek proguanilu, efawirenz (250 mg ze 100 mg pojedyncza dawka, 600 mg 1 × d.)	Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania atowakwonu z proguanilem i produktem leczniczym Emtenef.
Atowakwon i chlorowoderek proguanilu, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Atowakwon i chlorowoderek proguanilu, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, efawirenz (400 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężenia karbamazepiny: indukcja CYP3A4; zmniejszenie stężenia efawirenz: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenz lub karbamazepiny.	Nie można zalecić określonej dawki podczas stosowania produktu leczniczego Emtenef z karbamazepiną. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwdrgawkowego. Stężenie karbamazepiny w osoczu powinno być okresowo monitorowane.
Karbamazepina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Karbamazepina, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fenytoina Fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP z efawirenzem.	Gdy produkt leczniczy Emtenef jest jednocześnie stosowany z lekami przeciwdrgawkowymi, będącymi substratami izoenzymów CYP, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.
Kwas walproinowy, efawirenz (250 mg 2 × d., 600 mg 1 × d.)	Brak klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę efawirenz. Ograniczone dane świadczą, że brak też znaczącego klinicznie działania na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	Produkt leczniczy Emtenef i kwas walproinowy mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji dawek. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem napadów drgawek.
Kwas walproinowy, emtrycytabina:	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Kwas walproinowy, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Wigabatryna, efawirenz Gabapentyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji istotnych klinicznie, ponieważ wigabatryna i gabapentyna są eliminowane wyłącznie w postaci niezmienionej z moczem i jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji co efawirenz.	Produkt leczniczy Emtenef i wigabatryna lub gabapentyna mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji dawek.
Wigabatryna, emtrycytabina Gabapentyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Wigabatryna, tenofowir dizoprosyl Gabapentyna, tenofowir dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoprosylu)
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna, efawirenz Acenokumarol, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmniejszać stężenie warfaryny lub acenokumarolu w osoczu oraz ich działanie.	Może być konieczna modyfikacja dawki warfaryny lub acenokumarolu w czasie jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina, efawirenz (50 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcja CYP3A4).	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef, dawkę sertraliny należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej.
Sertralina, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Sertralina/ + tenofowiru dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, efawirenz (20 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Paroksetyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Produkt leczniczy Emtenef i paroksetyna mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji dawek.

Paroksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Paroksetyna, tenofowir dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ profil metaboliczny fluoksetyny jest zbliżony do profilu paroksetyny, tj. silnie hamuje CYP2D6, należy spodziewać się podobnego braku interakcji dla fluoksetyny.	Produkt leczniczy Emtenef i fluoksetyna mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji dawek.
Fluoksetyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Fluoksetyna, tenofowir dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy		
Bupropion + efawirenz [150 mg jednorazowo (o przedłużonym uwalnianiu) + 600 mg 1 × d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6).	Dawkę bupropionu należy zwiększać na podstawie odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki bupropionu. Modyfikacja dawki efawirenz nie jest konieczna.
Bupropion, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Bupropion, tenofowir dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenz, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoprosylu)
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		

Diltiazem, efawirenz (240 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcja CYP3A4). Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenz nie zostało uznane za istotne klinicznie.	Dawkę diltiazemu stosowanego jednocześnie z produktem leczniczym Emtenef należy modyfikować na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego diltiazemu).
Diltiazem, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Diltiazem, tenofowir dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Werapamil Felodypina Nifedypina Nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub tenofowirem dizoprosylem. Gdy efawirenz jest jednocześnie stosowany z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężenia antagonisty kanału wapniowego.	Dawkę antagonisty kanału wapniowego stosowanego jednocześnie z produktem leczniczym Emtenef należy modyfikować na podstawie odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego antagonisty kanału wapniowego).
PRODUKTY LECZNICZE OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna, efawirenz (10 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksyatorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksyatorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Stężenie cholesterolu w osoczu powinno być okresowo monitorowane. Może być konieczna modyfikacja dawki atorwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego atorwastatyny).
Atorwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Atorwastatyna, tenofowir dizoprosyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
Prawastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Stężenie cholesterolu w osoczu powinno być okresowo monitorowane. Może być konieczna modyfikacja dawki prawastatyny podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego prawastatyny).
Prawastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Prawastatyna, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, efawirenz (40 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcja CYP3A4). Jednoczesne stosowanie efawirenu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływa na wartości AUC lub C _{max} efawirenu.	Stężenie cholesterolu w osoczu powinno być okresowo monitorowane. Może być konieczna modyfikacja dawki symwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego symwastatyny).
Symwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Symwastatyna, tenofowiru dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rosuwastatyna, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rosuwastatyna jest w dużej mierze eliminowana w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie oczekuje się interakcji z efawirenzem.	Produkt leczniczy Emtenef i rosuwastatyna mogą być stosowane w skojarzeniu bez modyfikacji dawek.
Rosuwastatyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Rosuwastatyna, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)

HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
<p>Doustne: Etynyloestradiol + norgestymat z efawirenzem (0,035 mg + 0,25 mg 1 × d. z 600 mg 1 × d.)</p>	<p>Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromina (aktywny metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (aktywny metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukacja metabolizmu) Efawirenz: brak klinicznie istotnych interakcji. Znaczenie kliniczne tych oddziaływań nie jest znane.</p>	<p>Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo skuteczną mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).</p>
<p>Etynyloestradiol, tenofowir dizoprosyl (-, 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Norgestymat, etynyloestradiol, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>Wstrzyknięcie: Octan depomedroksyprogesteronu (DMPA), efawirenz (150 mg DMPA domięśniowo w dawce jednorazowej)</p>	<p>W trwającym 3 miesiące badaniu interakcji leków nie wykazano znaczących różnic parametrów farmakokinetycznych MPA pomiędzy osobami otrzymującymi leki przeciwretrowirusowe zawierające efawirenz i nieotrzymującymi leków przeciwretrowirusowych. Podobne wyniki zostały wykazane przez innych badaczy, chociaż stężenie MPA w osoczu było bardziej zmienne w drugim badaniu. W obu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało wystarczająco małe, by zapewnić zahamowanie owulacji.</p>	
<p>DMPA, tenofowir dizoprosyl</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	
<p>DMPA, emtrycytabina</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	

Implant: Etonogestrel, efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można oczekiwać zmniejszonego narażenia na etonogestrel (indukcja CYP3A4). Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu o braku skuteczności antykoncepcji zawierającej etonogestrel u pacjentek narażonych na efawirenz.	Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować dodatkowo skuteczną mechaniczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etonogestrel, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Etonogestrel, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef (600 mg efawirenzu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
---	--	--

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus), efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. ↓ można oczekiwać zmniejszenia narażenia na leki immunosupresyjne (indukcja CYP3A4). Nie przewiduje się, by te leki immunosupresyjne wpływały na narażenie na efawirenz.	Może być konieczna modyfikacja dawki leku immunosupresyjnego. Podczas rozpoczęcia lub przerwania leczenia produktem leczniczym Emtenef zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia leków immunosupresyjnych przez przynajmniej dwa tygodnie (do osiągnięcia stabilnego stężenia).
Takrolimus, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (0,1 mg/kg mc. 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofowiru dizoproksyl: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

OPIOIDY

Metadon, efawirenz (35-100 mg 1 × d., 600 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4). W badaniu przeprowadzonym z udziałem zakażonych HIV osób przyjmujących dożylnie narkotyki jednoczesne stosowanie efawirenz z metadonem wiązało się ze zmniejszeniem stężenia metadonu w osoczu i wystąpieniem objawów zespołu odstawienia opioidów. Aby złagodzić objawy zespołu odstawienia, dawkę metadonu zwiększono średnio o 22%.	Pacjenci otrzymujący jednocześnie metadon i produkt leczniczy Emtenef powinni być monitorowani, czy nie występują objawy zespołu odstawienia i w razie konieczności zwiększyć dawkę metadonu w celu ich złagodzenia.
Metadon, tenofowir dizoproksyl (40-110 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Buprenorfina, nalokson, efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.	Pomimo zmniejszenia narażenia na buprenorfinę, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienia. Modyfikacja dawki buprenorfiny może nie być konieczna w czasie jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtenef.
Buprenorfina, nalokson, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Buprenorfina, nalokson, tenofowir dizoproksyl	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

¹ Główny krążący metabolit sofosbuwiru.

Badania przeprowadzane z innymi produktami leczniczymi

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas podawania efawirenz z azytromycyną, cetyryzyną, fozamprenawirem z rytonawirem, lorazepamem, nelfinawirem, zydowudyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi wodorotlenek glinu lub magnezu, famotydyną lub flukonazolem. Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwych interakcji efawirenz z innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas podawania emtrycytabiny ze stawudyną, zydowudyną lub famcyklowirem. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną, nelfinawirem lub rybawiryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz poniżej i punkt 5.3)

Kobiety otrzymujące produkt leczniczy Emtenef powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego powinny wykonać test wykrywający ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia produktem leczniczym Emtenef należy zawsze stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne jednocześnie z innymi metodami zapobiegania ciąży (na przykład doustnymi lub innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, patrz punkt 4.5).

Z powodu długiego okresu półtrwania efawirenz, zaleca się stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Emtenef.

Ciąża

Efawirenz: Odnotowano siedem retrospektywnych zgłoszeń zmian odpowiadających wadom cewy nerwowej, w tym przepuklinę rdzeniowo- oponową – wszystkie u dzieci matek otrzymujących w pierwszym trymestrze ciąży leczenie obejmujące efawirenz (wyłączając jakiegokolwiek tabletki złożone o ustalonej dawce zawierające efawirenz). Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny i 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, odnotowano dla tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami, a stosowaniem efawirenz i nieznana jest liczebność populacji, której te zgłoszenia dotyczą. Ponieważ wady cewy nerwowej występują w ciągu pierwszych 4 tygodni rozwoju płodowego (w tym czasie dochodzi do zamknięcia cewy nerwowej), to ryzyko może dotyczyć kobiet narażonych na efawirenz podczas pierwszego trymestru ciąży.

Do lipca 2013 roku w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze wystąpiło narażenie na schematy leczenia zawierające efawirenz, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka zgłoszono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad rozwojowych były zbliżone do tych obserwowanych u dzieci narażonych na schematy leczenia niezawierające efawirenz, a także u dzieci z grupy kontrolnej, które nie były zakażone HIV. Częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń.

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów małą, którym podawano efawirenz (patrz punkt 5.3).

Emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl: Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (między 300-1000 wyników ciąży) nie wskazuje, aby emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl powodowały powstanie wad rozwojowych lub szkodliwie działały na płód lub noworodka. Badania nad emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Emtenef nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia efawirenzem z emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem.

Karmienie piersią

Efawirenz, emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenz, emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków lub niemowląt.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci. Dlatego produktu leczniczego Emtenef nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Ogólnie zaleca się, aby kobiety zarażone HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlę.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu efawirenz, emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zostały przeprowadzone badania oceniające wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas leczenia efawirenzem, emtrycytabiną oraz tenofowirem

dizoproksylem zgłaszano przypadki zawrotów głowy. Efavirenz może także powodować zaburzenia koncentracji i (lub) senność. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów powinni unikać podejmowania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono badania z udziałem 460 pacjentów nad połączeniem efawirenu, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksylu w postaci tabletek złożonych o ustalonej dawce (badanie AI266073) lub w postaci pojedynczych składników (badanie GS-01-934). Działania niepożądane były zasadniczo zgodne z obserwowanymi podczas wcześniejszych badań pojedynczych składników. Najczęściej obserwowane działania niepożądane wśród pacjentów leczonych przez okres do 48 tygodni w badaniu AI266073, uznane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z złożonym produktem zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, to zaburzenia psychiczne (16%), zaburzenia układu nerwowego (13%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (7%).

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz rumień wielopostaciowy; neurologiczne i psychiczne działania niepożądane (w tym ciężką depresję, zgon na skutek samobójstwa, zachowanie psychotyczne, napady drgawek); ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zapalenie trzustki oraz kwasicę mleczanową (czasami zakończoną zgonem).

Zgłaszano również rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolności nerek oraz niezbyt częste przypadki zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), czasami prowadzące do zaburzeń kości (niekiedy przyczyniające się do złamań). U pacjentów otrzymujących złożony produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Emtenef u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV oraz HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu leczniczego Emtenef z pokarmem może zwiększać narażenie na efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, związane z zastosowaniem złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl oraz poszczególne składniki w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, zostały wymienione poniżej w tabeli 2, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością występowania oraz z uwzględnieniem składnika produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, któremu przypisuje się działanie niepożądane. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl: Związane z leczeniem działania niepożądane, uznawane za przypuszczalnie lub prawdopodobnie wynikające ze stosowania złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, odnotowane w badaniu klinicznym AI266073 (trwającym ponad 48 tygodni; n=203), a niezwiązane z jednym ze składników złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, obejmują:

- Często: - jadłowstręt
- Niezbyt często: - suchość w ustach
 - nieskładna mowa
 - zwiększony łaknienie
 - osłabienie popędu płciowego
 - ból mięśni

Tabela 2: Działania niepożądane związane ze złożonym produktem zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, przedstawione w powiązaniu ze składnikiem, któremu przypisuje się działanie niepożądane

	Efawirenz	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>			
Często		neutropenia	
Niezbyt często		niedokrwistość ¹	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>			
Często		reakcja alergiczna	
Niezbyt często	nadwrażliwość		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>			
Bardzo często			hipofosfatemia ²
Często	hipertriglicydemia ³	hiperglikemia, hipertriglicydemia	
Niezbyt często	hipercholesterolemia ³		hipokaliemia ²
Rzadko			kwasic mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>			
Często	depresja (ciężka w 1,6% przypadków) ³ , stany lękowe ³ , niezwykłe sny ³ , bezsenność ³	niezwykłe sny, bezsenność	
Niezbyt często	próba samobójcza ³ , myśli samobójcze ³ , psychoza ³ , mania ³ , paranoja ³ , omamy ³ , nastrój euforyczny ³ , chwiejność emocjonalna ³ , stan splątania ³ , agresja ³		
Rzadko	dokonane samobójstwo ^{3,4} , urojenia ^{3,4} , nerwica ^{3,4}		
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>			
Bardzo często		ból głowy	zawroty głowy
Często	zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi ³ , senność (2,0%) ³ , ból głowy (5,7%) ³ , zaburzenia uwagi (3,6%) ³ , zawroty głowy (8,5%) ³	zawroty głowy	ból głowy

Niezbyt często	drgawki ³ , niepamięć ³ , zaburzenia myślenia ³ , ataksja ³ , zaburzenia koordynacji ruchów ³ , pobudzenie ³ , drżenie		
<i>Zaburzenia oka:</i>			
Niezbyt często	niewyraźne widzenie		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			
Niezbyt często	szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		

	Efawirenz	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>			
Niezbyt często	uderzenia goraca		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>			
Bardzo często		biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często	biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty,	ból brzucha, wzdęcia, gazy
Niezbyt często	zapalenie trzustki		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>			
Często	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), gamma-	zwiększona aktywność AspAT i (lub) AlAT w surowicy, hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
Niezbyt często	ostre zapalenie wątroby		
Rzadko	niewydolność wątroby ^{3,4}		stłuszczenie wątroby, zapalenie
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Bardzo często	wysypka (umiarkowana do ciężkiej 11,6%; wszystkie stopnie,		wysypka

Często	świąd	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry	
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy ³ , ciężka wysypka	obrzęk naczynioruchowy ⁴	
Rzadko	fotoalergiczne zapalenie skóry		obrzęk naczynioruchowy

	Efawirenz	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>			
Bardzo często		zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często			rabdomioliza ² , osłabienie mięśni ²
Rzadko			rozmiękanie kości (odczuwane jako bóle kostne i niekiedy przyczyniające się do złamań) ^{2,4} , miopatia ²
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>			
Niezbyt często			zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki, w tym zespół Fanconiego
Rzadko			niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ⁴ , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>			
Niezbyt często	ginekomastia		

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>			
Bardzo często			uczucie osłabienia
Często	zmęczenie	ból, uczucie osłabienia	

¹ Gdy emtrycyabinę podawano dzieciom i młodzieży, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (zwiększona pigmentacja).

² To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jeśli taki stan nie występuje, uznaje się, że działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z tenofowirem dizoproksylem.

³ W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz punkt 4.8 „Opis wybranych działań niepożądanych”.

⁴ To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu, zarówno dla efawirenzu, emtrycytabiny, jak i tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych opartych na całkowitej liczbie pacjentów poddanych leczeniu efawirenzem w badaniach klinicznych (n=3 969) lub narażonych na emtrycytabinę w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (n=1 563) lub narażonych na tenofowir dizoproksyl w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych oraz programie poszerzonego dostępu (n=7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka: W badaniach klinicznych nad efawirenzem obserwowano zazwyczaj wysypkę w postaci plamkowo-grudkowych wykwitów skórnych o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, pojawiających się w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia efawirenzem. U większości pacjentów wysypka ustąpiła w ciągu miesiąca, podczas dalszego leczenia efawirenzem. Produkt leczniczy Emtenef można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. Gdy terapia produktem leczniczym Emtenef zostanie wznowiona, zaleca się stosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

Objawy psychiczne: Wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich psychicznych działań niepożądanych wymienionych w tabeli 2, w kolumnie dotyczącej efawirenzu.

Objawy ze strony układu nerwowego: Objawy ze strony układu nerwowego są często związane z efawirenzem – jednym ze składników produktu leczniczego Emtenef. W kontrolowanych badaniach klinicznych nad efawirenzem, umiarkowane do ciężkich objawy ze strony układu nerwowego występowały u 19% pacjentów (ciężkie u 2%), a 2% pacjentów przerwało leczenie na skutek wystąpienia takich objawów. Objawy ze strony układu nerwowego zwykle rozpoczynały się w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia efawirenzem i na ogół ustępowały po pierwszych dwóch do czterech tygodniach. Mogą one występować częściej, gdy produkt leczniczy Emtenef jest przyjmowany podczas posiłków prawdopodobnie z powodu zwiększonego stężenia efawirenzu w osoczu (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że przyjmowanie przed snem zwiększa tolerancję tych objawów (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby podczas stosowania efawirenzu: Po dopuszczeniu produktu do obrotu odnotowano niewydolność wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej występowania choroby wątroby ani innych możliwych do stwierdzenia czynników ryzyka, które czasami charakteryzowały się gwałtownym przebiegiem, prowadzącym w niektórych przypadkach do transplantacji wątroby lub do zgonu.

Zaburzenia czynności nerek: Produkt leczniczy Emtenef może powodować uszkodzenie nerki, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 „Podsumowanie profilu bezpieczeństwa”). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek (tacy pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, zaawansowana choroba spowodowana przez HIV lub pacjenci jednocześnie otrzymujący leki o działaniu nefrotoksycznym) są

narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynność nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

Interakcja z dydanozyną: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Emtenef i dydanozyny, ponieważ powoduje to zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

Parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia stosowania CART może dojść do reakcji zapalnej na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba GravesaBasedowa), jednak obserwowany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwale stosujących CART. Częstość występowania martwicy kości nie jest znana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Produkt leczniczy Emtenef nie jest zalecany w tej populacji (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań nad produktem złożonym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności wątroby lub nerek, dlatego należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu leczniczego Emtenef u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Tenofowir dizoproksyl może działać toksycznie na nerki, dlatego zaleca się dokładne kontrolowanie czynności nerek u jakiegokolwiek pacjenta leczonego produktem leczniczym Emtenef z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV/HBV lub HCV: W badaniu GS-01-934 tylko ograniczona liczba pacjentów była zakażona jednocześnie HBV (n=13) lub HCV (n=26). Profil działań niepożądanych efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV/HBV lub HIV/HCV, był zbliżony do tego obserwowanego u pacjentów zakażonych tylko HIV. Jednakże, jak można było oczekiwać w tej populacji pacjentów, podwyższenie aktywności AspAT i AlAT występowało częściej, niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia: U pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV po przerwaniu leczenia mogą wystąpić kliniczne i laboratoryjne objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Niektórzy pacjenci przypadkowo biorąc 600 mg efawirenu dwa razy na dobę zgłaszali zwiększone nasilenie objawów ze strony układu nerwowego. U jednego pacjenta wystąpiły mimowolne skurcze mięśni.

W razie przedawkowania, należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów działania toksycznego (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności zastosować standardowe leczenie wspomagające.

Podawanie węgla aktywowanego może być stosowane w celu usunięcia niewchłoniętego efawirenu. Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania efawirenu. Ponieważ efawirenz silnie wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa umożliwiła usunięcie jego znaczących ilości z krwi.

Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru może zostać usunięte za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV, produkty złożone, kod ATC: J05AR06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. Efawirenz w sposób niekompetycyjny hamuje aktywność odwrotnej transkryptazy (RT) HIV-1 i nie hamuje w sposób znaczący aktywności odwrotnej transkryptazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 2 (HIV-2) RT ani komórkowych polimeraz (α , β , γ , i δ) kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Emtrycytabina jest nukleozydem analogiem cytydyny. Tenofowiru dizoproksyl jest przekształcany *in vivo* w tenofowir – monofosforan nukleozydu (nukleotyd), będący analogiem monofosforanu adenozyne.

Emtrycytabina i tenofowir są fosforylowane przez enzymy komórkowe i przekształcane odpowiednio w trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru. W badaniach *in vitro* wykazano, że zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir mogą być całkowicie fosforylowane, jeśli znajdują się razem w komórkach. Trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru kompetycyjnie hamują aktywność odwrotnej transkryptazy HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno trifosforan emtrycytabiny, jak i difosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami polimeraz DNA ssaków; nie było dowodów toksycznego działania na mitochondria *in vitro* oraz *in vivo*.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Efawirenz wykazywał działanie przeciwwirusowe na większość wyizolowanych szczepów wirusa podtypów innych niż podtyp B (podtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J oraz N), ale wykazywał zmniejszone działanie przeciwwirusowe na wirusy z grupy O. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe na szczepy HIV-1 z podtypów A, B, C, D, E, F oraz G. Tenofowir wykazywał działanie przeciwwirusowe na szczepy HIV-1 z podtypów A, B, C, D, E, F, G oraz O. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir wykazywały swoiste dla szczepu działanie na HIV-2 oraz działanie przeciwwirusowe na HBV.

W badaniach oceniających działanie przeciwwirusowe *in vitro* podawanych w skojarzeniu, efawirenzu i emtrycytabiny, efawirenzu i tenofowiru oraz emtrycytabiny i tenofowiru obserwowano addycyjne do synergistycznego działanie przeciwwirusowe.

Oporność

Oporność na efawirenz może być wyselekcjonowana *in vitro* i powodować podstawienie pojedynczych lub wielu aminokwasów w łańcuchu odwrotnej transkryptazy HIV-1, w tym L100I, V108I, V179D i Y181C. Podstawienie K103N w łańcuchu odwrotnej transkryptazy było najczęściej obserwowane w izolatach wirusa od pacjentów, u których doszło do ponownego zwiększenia miana wirusa podczas badań klinicznych nad efawirenzem. Podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 lub 225 łańcucha odwrotnej transkryptazy były również obserwowane, choć rzadziej i często tylko razem z podstawieniem K103N. Profile oporności krzyżowej dla efawirenzu, newirapiny i delawirdyny *in vitro* wykazały, że podstawienie K103N niesie ze sobą utratę wrażliwości na wszystkie trzy leki z grupy NNRTI.

Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała, z powodu różnych miejsc wiązania cząsteczki docelowej oraz mechanizmów działania. Możliwość występowania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami polimerazy jest mała, z powodu różnych enzymów docelowych.

W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano wystąpienie oporności na emtrycytabinę lub tenofowir, z powodu rozwoju podstawienia M184V lub M184I w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku emtrycytabiny lub podstawienia K65R w łańcuchu odwrotnej transkryptazy w przypadku tenofowiru. Oporne na emtrycytabinę wirusy z mutacją

M184V/I charakteryzowały się opornością krzyżową na lamiwudynę, natomiast zachowywały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Selekcja mutacji K65R może również zajść w przypadku abakawiru lub dydanozyny i powodować zmniejszenie wrażliwości na działanie tych leków oraz lamiwudyny, emtrycytabiny i tenofowiru. Należy unikać podawania tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV1 z ukrytą mutacją K65R. Zarówno mutacje K65R, jak i M184V/I zachowują w pełni wrażliwość na efawirenz. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w łańcuchu odwrotnej transkryptazy HIV-1 powoduje w niewielkim stopniu zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir. Pacjenci zakażeni HIV-1 charakteryzującym się ekspresją trzech lub większej liczby mutacji analogów tymidyny (TAM), w tym mutacji M41L albo L210W w łańcuchu odwrotnej transkryptazy, wykazywali zmniejszoną wrażliwość na tenofowir dizoproksyl.

Oporność in vivo (pacjenci nieprzyjmujący wcześniej leków przeciwretrowirusowych): W trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych, w którym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl stosowano jako produkty jednoskładnikowe (lub jako efawirenz i produkt złożony zawierający emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl od 96. do 144. tygodnia), przeprowadzono genotypowanie izolatów HIV-1 z osocza pobranego od wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV >400 kopii/ml w 144. tygodniu lub jeśli lek był odstawiony na wczesnym etapie badania (patrz punkt *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*). W tygodniu 144.:

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2/19 (10,5%) badanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl oraz w 10/29 (34,5%) badanych izolatach w grupie otrzymującej efawirenz i lamiwudynę z zydowudyną (wartość $p < 0,05$, porównanie za pomocą testu dokładnego Fishera pacjentów z grupy leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną z zydowudyną pośród wszystkich pacjentów).
- Żaden badany wirus nie zawierał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, przede wszystkim mutacja K103N, rozwinęła się w wirusach od 13/19 (68%) pacjentów w grupie leczonej efawirenzem, emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem oraz w wirusach od 21/29 (72%) pacjentów z grupy leczonej efawirenzem i lamiwudyną z zydowudyną. Podsumowanie rozwoju mutacji powodujących oporność zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 3: Rozwój oporności do 144. tygodnia w badaniu GS-01-934

	Efawirenz, emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl (N=244)		Efawirenz i lamiwudyna z zydowudyną (N=243)	
Analiza oporności do 144. tygodnia	19		31	
Genotypy w czasie leczenia	19	(100%)	29	(100%)
Oporność na efawirenz 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
² TAMs	0	2 (7%)

* wartość $p < 0,05$, porównanie za pomocą testu dokładnego Fishera pacjentów z grupy leczonej efawirenzem, emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem z grupą leczoną efawirenzem i lamiwudyną z zydowudyną pośród wszystkich pacjentów.

¹ Inne mutacje wywołujące oporność na efawirenz, w tym A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1).

² Mutacje związane z analogami tymidyny, w tym D67N (n=1) i K70R (n=1).

W przedłużonej fazie otwartego badania GS-01-934 podczas której pacjenci otrzymywali złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl na czczo, odnotowano 3 dodatkowe przypadki oporności. Wszyscy 3 pacjenci otrzymywali przez 144 tygodnie złożony produkt zawierający lamiwudynę i zydowudynę oraz efawirenz, a następnie zmieniono leczenie na złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. W 240. tygodniu (96 tygodni stosowania złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl) i w 204. tygodniu (60 tygodni stosowania złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl) u dwóch pacjentów z potwierdzonym ponownym zwiększeniem miana wirusa rozwinęły się podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI), w tym podstawienia K103N, V106V/I/M i Y188Y/C w łańcuchu odwrotnej transkryptazy. U trzeciego pacjenta w chwili wkroczenia do przedłużonej fazy badania z zastosowaniem złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl występowały uprzednio podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI) oraz podstawienie M184V w łańcuchu odwrotnej transkryptazy związane z opornością na emtrycytabinę. W 180. tygodniu (36 tygodni stosowania złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl) nie wystąpiła u niego optymalna odpowiedź wirusologiczna oraz wystąpiły podstawienia K65K/R, S68N i K70K/E związane z opornością na NRTI.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego poszczególnych składników w celu uzyskania dodatkowych informacji, biorąc pod uwagę oporność *in vivo* tych produktów leczniczych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 144 tygodnie, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934), w którym pacjenci zakażeni HIV-1, wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo, otrzymywali albo efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir w schemacie dawkowania raz na dobę, albo produkt złożony zawierający lamiwudynę i zydowudynę, podawany dwa razy na dobę, i efawirenz podawany raz na dobę (należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego produktu złożonego zawierającego emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl). Pacjentom, którzy ukończyli 144 tygodnie leczenia w którejkolwiek z grup uczestniczących w badaniu GS-01-934, zaoferowano możliwość kontynuowania leczenia, w otwartej, przedłużonej fazie badania, z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl przyjmowanego na czczo. Dostępne są dane zebrane od 286 pacjentów, u których zmieniono leczenie na produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl: 160 pacjentów otrzymywało uprzednio efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, zaś 126 otrzymywało uprzednio lamiwudynę, zydowudynę (jako produkt złożony o ustalonej dawce) i efawirenz. U pacjentów z obu początkowych grup leczenia, którzy następnie otrzymywali produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w przedłużonej fazie otwartego badania, utrzymano wysoki wskaźnik zmniejszenia miana wirusa. Po 96 tygodniach leczenia produktem złożonym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u 82% pacjentów miano RNA HIV-1 w osoczu pozostawało < 50 kopii/ml, a u 85% pacjentów < 400 kopii/ml (analiza w populacji zgodna z zaplanowanym leczeniem - ITT, brak danych=wynik negatywny).

Badanie AI266073 było trwającym 48 tygodni, otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym u pacjentów zakażonych HIV, porównującym skuteczność produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z leczeniem przeciwretrowirusowym,

z zastosowaniem co najmniej dwóch nukleozydowych lub nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) z inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI), jednakże nie w schemacie zawierającym wszystkie składniki (efawirenz, emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl). Produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl był podawany na czczo (patrz punkt 4.2). U pacjentów nigdy nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe ani mutacje HIV-1 wywołujące oporność na którykolwiek z trzech składników produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. U pacjentów wystąpiło natomiast zmniejszenie wirerii w punkcie wyjścia, utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące. U pacjentów dokonano zmiany leczenia na produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (N=203) lub kontynuowano pierwotny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (N=97). Dane z okresu 48 tygodni wykazały, że u pacjentów losowo przyporządkowanych do zmiany leczenia na produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, zmniejszenie wirerii utrzymało się na wysokim poziomie, porównywalnym jak w pierwotnym schemacie leczenia (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Dane, dotyczące skuteczności leczenia, z okresu 48 tygodni badania AI266073, w którym złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl podawano pacjentom ze stwierdzonym zmniejszeniem wirerii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego

Punkt końcowy	Grupa leczenia		Różnice między leczeniem produktem złożonym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl a pierwotnym schematem leczenia (95%CI)
	Produkt złożony zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (N=203) n/N (%)	Kontynuacja pierwotnego schematu leczenia (N=97) n/N (%)	
Pacjenci z mianem RNA HIV-1 <50 konii/ml			
COW (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
M=Wykluczony	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% do 6,7%)
M=Wynik negatywny	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% do 9,3%)
Zmodyfikowana metoda LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% do 2,7%)
Pacjenci z mianem RNA HIV-1 <200 konii/ml			
COW (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
M=Wykluczony	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% do 4,2%)
M=Wynik negatywny	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

COW (KM): czysta odpowiedź wirusologiczna oceniana metodą Kaplana-Meiera (KM)

M: brak danych

Zmodyfikowana metoda LOCF (ang. last observation carried forward, wyniki z ostatniej przeprowadzonej obserwacji): analiza post hoc w której pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie wirusologiczne lub którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych zaliczano do niepowodzenia; inne przyczyny wykluczenia z terapii były analizowane za pomocą LOCF.

Kiedy oddzielnie analizowano dwie grupy, wskaźnik odpowiedzi w grupie uprzednio leczonej inhibitorem proteazy był liczbowo mniejszy u pacjentów, którym zmieniono leczenie na złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl [(92,4% vs 94,0% dla COW (analiza wrażliwości) odpowiednio dla pacjentów leczonych złożonym produktem zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl oraz SBR; różnica (95%CI) wyniosła -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. W grupie uprzednio leczonej NNRTI wskaźnik odpowiedzi wyniósł 98,9% vs 97,4%

odpowiednio dla pacjentów leczonych złożonym produktem zawierającym efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl oraz SBR: różnica (95% CI) wyniosła 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Podobną tendencję zaobserwowano analizując podgrupę wcześniej leczonych pacjentów, z mianem HIV-1 RNA <75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia, w retrospektywnym badaniu kohortowym (dane zebrane w okresie 20 miesięcy, patrz Tabela 5).

Tabela 5: Utrzymywanie czystej odpowiedzi wirusologicznej [Kapłana-Meiera % (błąd standardowy) [95%CI]] w 48. tygodniu u wcześniej leczonych pacjentów z mianem HIV 1 RNA <75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia, którym zmieniono leczenie na złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl zgodnie z rodzajem wcześniejszego schematu leczenia przeciwretrowirusowego (baza danych pacjentów Kaiser Permanente)

Wcześniejsze leczenie składnikami złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl	Wcześniejsze leczenie NNRTI (N=104)	Wcześniejsze leczenie PI (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Obecnie brak jest danych z badań klinicznych z zastosowaniem złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów dotychczas nieleczonych lub wcześniej intensywnie leczonych. Brak jest doświadczenia klinicznego z zastosowaniem złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie wirusologiczne w schemacie leczenia przeciwretrowirusowego pierwszego wyboru lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV

Ograniczone doświadczenie kliniczne z udziałem pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycyabiną lub tenofowirem dizoproksylem w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, w celu opanowania zakażenia HIV, powoduje również zmniejszenie DNA HBV (zmniejszenie odpowiednio o 3 log₁₀ lub 4 do 5 log₁₀) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W celu określenia farmakokinetyki efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu zastosowano odrębne postaci farmaceutyczne efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, podawane oddzielnie pacjentom zakażonym HIV. Biorównoważność jednej tabletki powlekanej złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl z jedną tabletką powlekaną efawirenu 600 mg plus jedna kapsułka twarda emtrycytabiny 200 mg i jedna tabletką powlekaną tenofowiru dizoproksylu 245 mg, podawanymi razem, ustalano w badaniu GS-US-177-0105 (patrz Tabela 6) po podaniu pojedynczej dawki leku na czczo zdrowym ochotnikom.

Tabela 6: Podsumowanie danych farmakokinetycznych w badaniu GS-US-177-0105

Parametry	Efawirenz (n=45)			Emtrycytabina (n=45)			Tenofowir dizoproksyl (n=45)		
	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90%CI)	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90%CI)	Test	Wartość referencyjna	GMR (%) (90%CI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125 623, 6 (25,7)	132 795, 7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10 682, 6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1 948, 8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{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)
$T_{1/2}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: pojedyncza tabletka produktu złożonego, przyjmowana na czczo.

Wartość referencyjna: pojedyncza tabletka efawirenz 600 mg, kapsułka emtrycytabiny 200 mg i tabletka tenofowiru dizoproksylu 245 mg, przyjmowane na czczo.

Wartości testu i referencyjne są wartościami średnimi (% współczynnik wariancji).

GMR = średnia geometryczna stosunku najmniejszych kwadratów, CI = przedział ufności

Wchłanianie

U pacjentów zakażonych HIV efawirenz osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 5 godzin, a stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 6 do 7 dni. U 35 pacjentów otrzymujących efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę, maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynosiło $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) {średnia \pm odchylenie standardowe (SD) [współczynnik wariancji (%CV)]}, C_{min} w stanie stacjonarnym wynosiło $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), a AUC wynosiło $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%).

Emtrycytabina wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu. Po wielokrotnym podaniu doustnym emtrycytabiny 20 pacjentom zakażonym HIV, C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiło $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (średnia \pm SD) (39% CV), C_{min} w stanie stacjonarnym wynosiło $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80%), a AUC wynosiło $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) w ciągu 24 godzinnego przedziału dawkowania.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 245 mg tenofowiru dizoproksylu na czczo pacjentom zakażonym HIV-1, maksymalne stężenia tenofowiru zostało osiągnięte w ciągu jednej godziny, a wartości C_{max} i AUC (średnia \pm SD) (%CV) wynosiły odpowiednio $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%) i $2 287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%). Biodostępność tenofowiru po podaniu doustnym tenofowiru dizoproksylu pacjentom na czczo wynosiła w przybliżeniu 25%.

Wpływ pokarmu

Nie oceniano farmakokinetyki złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w obecności pokarmu.

Podawanie kapsułki efawirenz z posiłkiem bogatotłuszczowym zwiększało średnią wartość AUC i C_{max} efawirenz odpowiednio o 28% i 79% w porównaniu z wartościami po podaniu na czczo. W porównaniu z podawaniem na czczo, podawanie tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiny podczas bogatotłuszczowego lub lekkiego posiłku zwiększało średnią wartość AUC tenofowiru odpowiednio o 43,6% i 40,5% oraz C_{max} o 16% i 13,5% bez wpływu na narażenie na emtrycytabinę.

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Emtenef na czczo, gdyż pokarm może zwiększyć narażenie na efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przewiduje się, że narażenie na tenofowir (AUC) będzie

o około 30% mniejsze po podaniu produktu leczniczego Emtenef na czczo w porównaniu z podaniem podczas posiłku pojedynczego składnika - tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 5.1).

Dystrybucja

Efawirenz silnie wiąże się z białkami osocza krwi ludzkiej (>99%), przede wszystkim z albuminą.

Wiązanie emtrycytabiny z białkami osocza krwi ludzkiej *in vitro* wynosi <4% i nie zależy od stężenia w zakresie 0,02 do 200 µg/ml. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny wynosiła około 1,4 l/kg mc. Po podaniu doustnym emtrycytabina jest dystrybuowana w całym organizmie. Stosunek średniego stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosił w przybliżeniu 1,0, a średniego stężenia w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił około 4,0.

Wiązanie tenofowiru z białkami osocza krwi ludzkiej lub białkami surowicy *in vitro* wynosi odpowiednio <0,7% i 7,2% w zakresie stężeń 0,01 do 25 µg/ml. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru wynosiła około 800 ml/kg mc. Po podaniu doustnym tenofowir jest dystrybuowany w całym organizmie.

Metabolizm

Badania u ludzi oraz *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wykazały, że efawirenz jest metabolizowany przede wszystkim przez układ CYP do metabolitów hydroksylowanych, z późniejszą ich glukuronizacją. Metabolity te są w zasadzie nieczynne w stosunku do HIV-1. Badania *in vitro* wskazują, że CYP3A4 oraz CYP2B6 są głównymi izoenzymami warunkującymi metabolizm efawirenz i że hamuje on izoenzymy CYP 2C9, 2C19 oraz 3A4. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował izoenzymu CYP2E1, a hamował izoenzymy CYP2D6 i CYP1A2 tylko w stężeniach znacznie większych od uzyskiwanych klinicznie.

Narażenie na efawirenz w osoczu może być zwiększone u pacjentów z homozygotycznym genetycznym wariantem G516T izoenzymu CYP2B6. Skutki kliniczne tego zjawiska nie są znane; jednakże, nie można wykluczyć możliwości zwiększenia częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych związanych z efawirenzem.

Wykazano, że efawirenz indukuje CYP3A4 i CYP2B6, co zapoczątkowuje jego własny metabolizm, co z kolei może być klinicznie istotne u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników wielokrotne podawanie dawek 200 do 400 mg na dobę przez 10 dni powodowało mniejszą od przewidywanej kumulację leku (mniejszą o 22 do 42%) i krótszy końcowy okres półtrwania, wynoszący 40 do 55 godzin (okres półtrwania dawki pojedynczej wynosi 52 do 76 godzin). Wykazano także, że efawirenz indukuje UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) zmniejsza się w obecności efawirenz (patrz punkt 4.5, Tabela 1). Mimo że dane uzyskane w warunkach *in vitro* wskazują, że efawirenz hamuje CYP2C9 i CYP2C19, odnotowano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu, jak również o zmniejszeniu narażenia na substraty tych enzymów w przypadku jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Wynik netto jednoczesnego stosowania nie jest wyjaśniony.

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Metabolizm emtrycytabiny obejmuje oksydację części tiolowej cząsteczki z utworzeniem diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) i sprzężanie z kwasem glukuronowym do 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Badania *in vitro* wykazały, że ani tenofowir dizoproksyl, ani sam tenofowir nie są substratami enzymów CYP. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamowały *in vitro* metabolizmu leku z udziałem jakichkolwiek głównych ludzkich izoenzymów CYP, uczestniczących w metabolizmie leku. Emtrycytabina nie hamowała także aktywności urydynotransferazy 5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronizację.

Eliminacja

Efawirenz ma dosyć długi końcowy okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu dawki pojedynczej (patrz także dane z opisanego powyżej badania biorównoważności) i 40 do 55 godzin po wielokrotnym podawaniu. W moczu odzyskiwano w przybliżeniu 14 do 34% dawki efawirenz znakowanej radioaktywnie, a mniej niż 1% dawki efawirenz jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym okres półtrwania emtrycytabiny w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 10 godzin. Emtrycytabina jest wydalana przede wszystkim przez nerki, a podana dawka całkowicie wydalana jest z moczem (około 86%) i kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny odzyskiwano w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosi średnio 307 ml/min.

Po podaniu doustnym okres półtrwania tenofowiru w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 12 do 18 godzin. Tenofowir jest wydalany przede wszystkim przez nerki, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego transportu kanalikowego. Po podaniu doustnym około 70 do 80% dawki jest eliminowane z moczem w postaci niezmienionej. Średni pozorny klirens tenofowiru wynosi w przybliżeniu 307 ml/min. Klirens nerkowy ocenia się na około 210 ml/min, co przekracza szybkość przesączania kłębuszkowego. Wskazuje to, że czynne wydzielanie kanalikowe stanowi istotną część eliminacji tenofowiru.

Wiek

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki efawirenu, emtrycytabiny ani tenofowiru u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru jest podobna u mężczyzn i kobiet. Ograniczone dane świadczą, że narażenie na efawirenz może być większe u kobiet, jednakże nie wydaje się, aby gorzej tolerowały one efawirenz.

Grupa etniczna

Ograniczone dane wskazują, że narażenie na efawirenz może być większe u pacjentów z Azji i wysp Pacyfiku, jednakże nie wydaje się, aby gorzej tolerowali oni efawirenz.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu po jednoczesnym podaniu oddzielnych postaci farmaceutycznych lub jako złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów zakażonych HIV, z zaburzeniami czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne określano po podaniu dawki pojedynczej poszczególnych produktów zawierających emtrycytabinę 200 mg lub tenofowiru dizoproksyl 245 mg pacjentom niezakażonym HIV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia. Stopień zaburzeń czynności nerek definiowano zgodnie z początkowym klirensiem kreatyniny (prawidłowa czynność nerek, gdy klirens kreatyniny >80 ml/min; łagodne zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny = 50 do 79 ml/min; umiarkowane zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny = 30 do 49 ml/min; ciężkie zaburzenia czynności, gdy klirens kreatyniny = 10 do 29 ml/min).

Średnie (%CV) narażenie na emtrycytabinę u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z 12 µg•h/ml (25%) do 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) oraz 34 µg•h/ml (6%) u pacjentów z odpowiednio łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Średnie (%CV) narażenie na tenofowir u pacjentów o prawidłowej czynności nerek zwiększało się z 2 185 ng•h/ml (12%) do 3 064 ng•h/ml (30%), 6 009 ng•h/ml (42%) oraz 15 985 ng•h/ml (45%) u pacjentów z odpowiednio łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), wymagających hemodializ, narażenie na lek między dializami zwiększało się znacznie w ciągu 72 godzin do 53 µg•h/ml (19%) dla emtrycytabiny i w ciągu 48 godzin do 42 857 ng•h/ml (29%) dla tenofowiru.

Nie badano farmakokinetyki efawirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże mniej niż 1% dawki efawirenu jest eliminowane z moczem w postaci niezmięnionej, więc wpływ zaburzeń czynności nerek na narażenie na efawirenz jest prawdopodobnie minimalny.

Produkt leczniczy Emtenef nie jest zalecany dla pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagają zmiany przerw między dawkami emtrycytabiny oraz tenofowiru dizoproksylu, czego nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów zakażonych HIV, z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Emtenef pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produktu leczniczego Emtenef nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu dotyczącym pojedynczych dawek efawirenu u jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), zaobserwowano podwojenie okresu półtrwania, co wskazuje, że stopień kumulacji może być znacznie większy. W badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania dawek efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), nie wykazano znaczącego wpływu na farmakokinetykę efawirenu, w porównaniu do kontroli. Nie było wystarczających danych do ustalenia, czy występowanie umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) wpływa na farmakokinetykę efawirenu.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów niezakażonych HBV z niewydolnością wątroby różnego stopnia. Ogólnie, farmakokinetyka emtrycytabiny u pacjentów zakażonych HBV była podobna do tej obserwowanej u zakażonych HIV oraz zdrowych pacjentów.

Pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu podawano pacjentom niezakażonym HIV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, definiowanymi zgodnie z klasyfikacją CTP. Farmakokinetyka tenofowiru nie różniła się znacznie u osób z zaburzeniami czynności wątroby, co świadczy, że u tych pacjentów nie jest konieczna modyfikacja dawki tenofowiru dizoproksylu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efawirenz: Niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa efawirenu nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano przerost dróg żółciowych u małą *cynomolgus*, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce dającej około dwukrotnie większą średnią wartość AUC niż dawki zalecane podawane u ludzi. Przerost dróg żółciowych ustępował po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małą otrzymujących efawirenz przez ≥ 1 rok, w dawkach powodujących, że wartości AUC w osoczu były od 4- do 13-krotnie większe niż wartości AUC u ludzi otrzymujących lek w zalecanej dawce. W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności efawirenu nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Badania właściwości rakotwórczych wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie u samców. Mechanizm powstawania nowotworu i potencjalne znaczenie tego dla ludzi nie są znane. W badaniach określających rakotwórczość u samców myszy, samców i samic szczurów uzyskano wyniki negatywne.

Badania toksyczności reprodukcyjnej wykazały zwiększoną resorpcję płodu u szczurów. Nie zaobserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików otrzymujących efawirenz. Jednak wady rozwojowe zaobserwowano u 3 spośród 20 płodów/norodków małą *cynomolgus*, otrzymujących efawirenz w dawkach, po których stężenie efawirenu osiągnęte w osoczu było

podobne do obserwowanego u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikroftalmię u drugiego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu.

Emtrycytabina: Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym dawek, genotoksyczności, potencjalnej rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Tenofowir dizoproksyl: Niekliniczne farmakologiczne badania bezpieczeństwa tenofowiru dizoproksylu nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i układ kostny oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na układ kostny rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. bone mineral density) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na układ kostny u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było ≥ 5 -krotności narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów; toksyczne oddziaływanie na układ kostny występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (≥ 40 -krotności narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim z możliwością wtórnego zmniejszenia BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych, w teście Ames oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy DNA (UDS, ang. unscheduled DNA synthesis) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Jednakże w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy, po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność ani na parametry płodu. Jednakże tenofowir dizoproksyl zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności okołoporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu: Badania dotyczące genotoksyczności i podania wielokrotnego, trwające miesiąc lub krócej, z zastosowaniem skojarzenia tych dwóch składników, nie wykazały nasilania działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa, typ A
Hydroksypropyloceluloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Poloxamer 407
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350

Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE zawierająca pojemnik z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące opakowania: opakowanie zewnętrzne zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24793

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.07.2018