

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 600 mg efawirenzum (*Efavirenzum*), 200 mg emtrycytabiny (*Emtricitabinum*) i 245 mg tenofowiru dizoproksylu (*Tenofovirum disoproxilum*), co odpowiada 300,6 mg tenofowiru dizoproksylu bursztynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padviram jest złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Wskazany jest w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, u których nastąpiło zmniejszenie wirerii do poziomu RNA HIV-1 <50 kopii/ml po stosowaniu dotychczasowej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej przez ponad 3 miesiące. Przed rozpoczęciem pierwszego schematu terapii przeciwretrowirusowej produktem Padviram 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 Padviram (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Wykazanie korzyści z zastosowania produktu leczniczego stanowiącego połączenie efawirenz, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu oparto 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 danych z badań klinicznych z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów dotychczas nieleczonych lub poddawanych wcześniej intensywnemu leczeniu.

Brak dostępnych danych potwierdzających stosowanie połączenia efawirenz, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką produktu Padviram jest jedna tabletką przyjmowana doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Padviram i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć lek i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli od pominiętej dawki produktu Padviram minęło więcej niż 12 godzin i zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Padviram u pacjenta wystąpią wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią później niż po 1 godzinie od przyjęcia produktu Padviram, nie należy przyjmować drugiej dawki.

Zaleca się przyjmowanie produktu Padviram na pusty żołądek, gdyż pokarm może zwiększyć ekspozycję na efawirenz i częstość działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W celu poprawy tolerancji efawirenu w odniesieniu do jego działania na układ nerwowy, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego przed snem (patrz punkt 4.8).

Przewiduje się, że ekspozycja na tenofowir (AUC) będzie o około 30% mniejsza po podaniu na czczo produktu leczniczego Padviram niż po podaniu podczas posiłku pojedynczego składnika, tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące klinicznego znaczenia zmniejszonej ekspozycji. Można oczekiwać, że u pacjentów ze zmniejszeniem wiremii znaczenie kliniczne tego zjawiska będzie ograniczone (patrz punkt 5.1).

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu Padviram lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, dostępne są produkty lecznicze zawierające sam efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Jeśli przerywa się stosowanie produktu Padviram, należy brać pod uwagę długi okres półtrwania efawirenu (patrz punkt 5.2) oraz długi wewnątrzkomórkowy okres półtrwania emtrycyabinę i tenofowiru. Ze względu na zmienność tych parametrów wśród pacjentów oraz kwestie dotyczące rozwoju oporności, należy zapoznać się z wytycznymi leczenia HIV, biorąc również pod uwagę powód przerwania leczenia.

Modyfikacja dawki

Jeśli produkt leczniczy Padviram stosuje się jednocześnie z ryfampicyną u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej, można rozważyć podawanie dodatkowej dawki efawirenu, wynoszącej 200 mg na dobę (łącznie 800 mg), patrz punkt 4.5.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Padviram należy stosować u osób w podeszłym wieku z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu Padviram u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [Cl_{kr}] <50 ml/min). U tych pacjentów konieczne jest dostosowanie odstępu między dawką emtrycyabinę a dawką tenofowiru dizoproksylu, czego nie można uzyskać stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z lekką chorobą wątroby

(klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a, CPT) można stosować zwykle zalecaną dawkę produktu Padviram (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów nie występują działania niepożądane, zwłaszcza objawy dotyczące układu nerwowego związane z działaniem efawirenu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jeśli przerywa się stosowanie produktu Padviram u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV, 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 Padviram 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 (klasa C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), patrz punkt 5.2.

Jednoczesne podawanie terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, midazolamu, triazolamu, pimozydu, beprydylu lub alkaloidów sporyszu (np. ergotaminy, dihydroergotaminy, ergonowiny i metyloergonowiny). Efawirenz konkuruje z nimi o cytochrom P450 (CYP) 3A4, co mogłoby spowodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (np. zaburzeń rytmu serca, przedłużającej się sedacji lub depresji oddechowej), patrz punkt 4.5.

Jednoczesne podawanie worykonazolu. Efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu, podczas gdy worykonazol również znacząco zwiększa stężenie efawirenu w osoczu. Ponieważ Padviram jest złożonym produktem leczniczym, nie jest możliwa zmiana dawki efawirenu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu i jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z elbaswirem/grazoprewirem ze względu na przewidywane znaczące zmniejszenie stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu. Jest to wynikiem indukcji CYP3A4 lub P-gp przez efawirenz, co może spowodować utratę działania leczniczego elbaswiru/grazoprewiru (patrz punkt 4.5).

Podawanie pacjentom:

- ze stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym nagłym zgonem lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QTc w badaniu EKG, lub z jakimkolwiek innym stanem klinicznym, który wydłuża odstę QTc;
- z objawową arytmia lub klinicznie istotną bradykardią albo zastoinową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory w wywiadzie;
- z ciężkimi zaburzeniami równowagi elektrolitowej, np. hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi, które wydłużają odstę QTc (leki o działaniu proarytmicznym).

Do produktów tych należą:

- leki przeciwaritmiczne klasy IA i III,
- neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne,

- niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: makrolidy, fluorochinolony, pochodne imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- niektóre leki przeciwhistaminowe bez działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cyzapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,
- metadon (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Złożonego produktu leczniczego Padviram nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi te same substancje czynne: emtrycyabinę lub tenofowir dizoproksyl.

Tego produktu leczniczego nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi efawirenz, chyba że jest to konieczne do dostosowania dawki, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Ze względu na podobieństwa z emtrycyabiną, produktu Padviram nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Tego produktu leczniczego nie należy stosować jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem ani z produktami leczniczymi zawierającymi tenofowir alafenamid.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Padviram i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Padviram i sofosbuwiru z welpataswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem ze względu na spodziewane zmniejszenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu na skutek jednoczesnego stosowania efawirenzu, prowadzące do osłabienia działania leczniczego sofosbuwiru z welpataswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).

Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

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

Zmiana leczenia z przeciwretrowirusowego inhibitora proteazy

Obecnie dostępne dane wskazują na stanowisko, że u pacjentów otrzymujących przeciwretrowirusowe inhibitory proteazy zmiana na złożony produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl może prowadzić do osłabienia reakcji na leczenie (patrz punkt 5.1). Należy uważnie kontrolować, czy u tych pacjentów nie zwiększa się miano wirusa i, ze względu na odmienną profilu bezpieczeństwa efawirenzu i inhibitorów proteazy, czy nie występują działania niepożądane.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Padviram lub inne leki przeciwretrowirusowe nadal mogą występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Z tego względu powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Przenoszenie HIV

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa w wyniku leczenia przeciwretrowirusowego 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

Przyjmowanie produktu leczniczego Padviram z posiłkiem może zwiększać ekspozycję na efawirenz (patrz punkt 5.2) i może spowodować zwiększenie częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zaleca się przyjmowanie produktu Padviram na czczo, najlepiej przed snem.

Choroby wątroby

Nie ustalono farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu Padviram jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ efawirenz metabolizowany jest głównie z udziałem enzymów CYP, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Padviram u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują działania niepożądane efawirenu, zwłaszcza dotyczące układu nerwowego. W celu oceny nasilenia choroby wątroby należy okresowo wykonywać badania laboratoryjne (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej notuje się nieprawidłową czynność wątroby podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART), dlatego należy obserwować ich stan, zgodnie ze standardowym postępowaniem. W razie stwierdzenia pogorszenia przebiegu choroby wątroby lub utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy do wartości ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy, należy rozważyć stosunek korzyści z dalszego stosowania produktu Padviram do ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów konieczne jest rozważenie przerwania lub zakończenia leczenia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze o działaniu toksycznym na wątrobę, zaleca się również kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Zdarzenia wątrobowe

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu efawirenu z emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem o przypadkach niewydolności wątroby u pacjentów bez wcześniejszej choroby wątroby lub innych możliwych do stwierdzenia czynników ryzyka (patrz punkt 4.8). U każdego pacjenta, niezależnie od wcześniejszych zaburzeń czynności wątroby lub innych czynników ryzyka, należy rozważyć kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV)

U otrzymujących skojarzoną terapię przeciwretrowirusową pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

W celu optymalnego leczenia zakażenia HIV u pacjentów z zakażeniem HBV, lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z nich.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV. W badaniach farmakodynamicznych wykazano aktywność wobec HBV emtrycytabiny i tenofowiru stosowanych zarówno osobno, jak i razem (patrz punkt 5.1). Ograniczone doświadczenie kliniczne wskazuje, że emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl działają przeciwko HBV, gdy stosowane są w ramach skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w celu opanowania zakażenia HIV. Przerwanie stosowania produktu Padviram u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV może wiązać się z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. U tych pacjentów należy ściśle kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych przez co najmniej 4 miesiące po

odstawieniu produktu Padviram. Jeśli to wskazane, należy ponownie zastosować leczenie przeciw HBV. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, gdyż zaostrzenie zapalenia wątroby występujące po zakończeniu leczenia może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Wydłużenie odstępu QTc

Podczas stosowania efawirenu obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* lub pacjentów otrzymujących leki, które mogą wywołać takie zaburzenia, należy rozważyć zastosowanie innego niż Padviram produktu leczniczego.

Objawy psychiczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz notowano działania niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Wydaje się, że pacjenci z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie są bardziej narażeni na ciężkie działania niepożądane w postaci zaburzeń psychicznych. Zwłaszcza ciężka depresja występowała dużo częściej u pacjentów, którzy w przeszłości przeżyli depresję. Istnieją również doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu o przypadkach ciężkiej depresji, zgonów w wyniku samobójstwa, omamów, zachowań przypominających psychozy i katatonii. Należy poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia takich objawów, jak ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy takie objawy mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenu. Jeśli tak, należy określić, czy ryzyko związane z kontynuacją leczenia przewyższa korzyści (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu nerwowego

U pacjentów otrzymujących w ramach badań klinicznych efawirenz w dawce dobowej 600 mg notowano często m.in. takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i niezwykle sny. Zawroty głowy obserwowano również w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, a ból głowy w trakcie badań klinicznych nad emtrycytabiną (patrz punkt 4.8). Związane ze stosowaniem efawirenu objawy ze strony układu nerwowego rozpoczynały się zazwyczaj w pierwszym lub drugim dniu leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2-4 tygodniach. Pacjentów należy poinformować, że jeśli wystąpią takie częste działania niepożądane, prawdopodobnie ustąpią w trakcie dalszego stosowania leku i że nie zwiastują one rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

Napady drgawkowe

U pacjentów otrzymujących efawirenz obserwowano drgawki, zazwyczaj u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwdrgawkowe produkty lecznicze, metabolizowane głównie w wątrobie (takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital), może być konieczne okresowe kontrolowanie stężenia tych substancji w osoczu. W badaniu interakcji lekowych jednoczesne stosowanie karbamazepiny i efawirenu powodowało zmniejszenie stężenia karbamazepiny w osoczu (patrz punkt 4.5). U każdego pacjenta z napadami drgawek w wywiadzie należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu Padviram u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). U tych pacjentów konieczna jest modyfikacja dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, której nie można osiągnąć stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy unikać podawania tego produktu leczniczego jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich stosowaniu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Padviram i leków o działaniu nefrotoksycznym (np. aminoglikozydów, amfoterycyny B, foskarnetu, gancyklowiru, pentamidyny, wankomycyny, cydofowiru, interleukiny-2), należy co tydzień kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Po rozpoczęciu stosowania dużych lub wielokrotnych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych

tenofowirem dizoproksylem, z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Padviram podaje się 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 kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconiego), patrz punkt 4.8.

U każdego pacjenta zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny przed rozpoczęciem stosowania produktu Padviram, a u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek należy kontrolować czynność 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 z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie lub z ryzykiem takich zaburzeń konieczne jest częstsze kontrolowanie czynności nerek.

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego produkt Padviram 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 kanalika bliższego nerki”). Ponieważ Padviram jest złożonym produktem leczniczym i nie można zmienić odstępów między kolejnymi dawkami poszczególnych jego składników, stosowanie tego produktu leczniczego należy przerwać u pacjentów z potwierdzonym klirensem kreatyniny <50 ml/min lub zmniejszeniem stężenia fosforanów w surowicy do $<1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Przerwanie leczenia tym produktem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny. Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia jednym ze składników produktu Padviram lub gdy konieczna jest modyfikacja dawki, można zastosować produkty lecznicze zawierające oddzielnie efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl.

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, mogące objawiać się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz mogące niekiedy przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalików bliższych nerki, wywołanymi przez tenofowir dizoproksyl (patrz punkt 4.8).

Tenofowir dizoproksyl może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. bone mineral density).

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego porównującego tenofowir dizoproksyl ze stawudyną, stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem u pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo, w obu grupach terapeutycznych zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD biodra i kręgosłupa. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości kręgosłupa i zmiany wartości biomarkerów kości w stosunku do wartości początkowych były w 144. tygodniu leczenia znacząco większe w grupie przyjmującej tenofowir dizoproksyl. Zmniejszenie BMD biodra w tej grupie było do 96. tygodnia leczenia znacząco większe. W ciągu 144 tygodni w tym badaniu nie stwierdzono jednak zwiększonego ryzyka złamań ani dowodów na znaczące klinicznie zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia wartości BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem w ramach schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości, związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, u pacjentów z osteoporozą narażonych na wysokie ryzyko złamań należy rozważyć alternatywne schematy leczenia.

Jeśli podejrzewa się lub stwierdza występowanie zmian w obrębie kości, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Reakcje skórne

Podczas stosowania złożonego produktu leczniczego zawierających efawirenz, emtrycyabinę i tenofovir dizoproksyl zgłaszano występowanie wysypki o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Wysypka związana z podawaniem efawirenu ustępowała zwykle podczas kontynuacji leczenia. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu leczniczego i przyspieszyć ustąpienie wysypki.

U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem opisano występowanie ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzy, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub owrzodzeniem (patrz punkt 4.8). Częstość rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona wynosiła około 0,1%. Stosowanie produktu Padviram należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenu u pacjentów, którzy przegrali leczenie innymi przeciwtretowirusowymi produktami leczniczymi z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, są ograniczone. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów, u których stosowanie nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) wywołało zagrożające życiu reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. Istnieją w niektórych przypadkach dowody, że zmiana stężenia lipidów nastąpiła pod wpływem leczenia, ale nie ma silnych dowodów na związek zwiększenia masy ciała z konkretnym leczeniem. Kontrolowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi wyznaczają ustalone wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia mitochondrialne po ekspozycji w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów/nukleotydów 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 z ujemnym wynikiem testu na obecność HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metaboliczne (hiperlaktatemia, hiperlipazemia). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano późne wystąpienie zaburzeń neurologicznych (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo czy takie zaburzenia neurologiczne są przemijające, czy trwałe. Wymienione zaburzenia należy brać pod uwagę u każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne (zwłaszcza neurologiczne) o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia aktualnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania przeciwtretowirusowych produktów leczniczych u kobiet w ciąży w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne i spowodować ciężkie objawy kliniczne lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Istotnymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego należy ocenić i leczyć, jeśli to konieczne.

Opisano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Wprawdzie jej etiologię uznaje się za wieloczynnikową (w tym udział stosowania kortykosteroidów, spożywania alkoholu, ciężkiej immunosupresji, wyższego wskaźnika masy ciała), ale odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) długotrwale otrzymujących CART. Pacjentom należy zalecić zwrócenie się do lekarza w razie wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Pacjenci z ukrytymi mutacjami HIV-1

Należy unikać stosowania produktu Padviram u pacjentów z zakażeniem HIV-1 z ukrytą mutacją K65R, M184V/I lub K103N (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Nie badano stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności wątroby lub nerek, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania u nich produktu Padviram (patrz punkt 4.2).

Padviram zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Padviram zawiera efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl, dlatego każda z interakcji zidentyfikowanych osobno dla tych substancji może dotyczyć również tego produktu leczniczego. Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu złożonego Padviram nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi jego składniki: emtrycyabinę lub tenofowir dizoproksyl. Nie należy go również stosować jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi efawirenz, chyba że jest to konieczne do dostosowania dawki, np. z ryfampicyną (patrz punkt 4.2). Ze względu na podobieństwo z emtrycyabiną, tego produktu leczniczego nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna. Produktu Padviram nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem ani z produktami leczniczymi zawierającymi tenofowiru alafenamid.

W warunkach *in vivo* efawirenz jest induktorem enzymów CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Efawirenz może zmniejszyć stężenie w osoczu jednocześnie stosowanych substancji będących substratami tych enzymów. Efawirenz może być induktorem enzymów CYP2C19 i CYP2C9, ale w warunkach *in vitro* obserwowano również hamowanie ich aktywności, a wynik netto jednoczesnego stosowania z substratami tych enzymów nie jest wyjaśniony (patrz punkt 5.2).

Produkty lecznicze (np. rytonawir) lub pokarmy (np. sok grejpfrutowy) hamujące aktywność CYP3A4 lub CYP2B6 mogą zwiększyć ekspozycję na jednocześnie stosowany efawirenz. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciąg z miłorzębu dwuklapowego [*Ginkgo biloba*] i ziele dziurawca), które indukują te enzymy, mogą spowodować zmniejszenie stężenia efawirenz w osoczu. Jednoczesne stosowanie z ziołem dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z wyciągami z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*), patrz punkt 4.4.

Jednoczesne podawanie efawirenz i metamizolu, który indukuje enzymy metabolizujące, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może zmniejszyć stężenie efawirenz w osoczu i ograniczyć jego skuteczność kliniczną. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania efawirenz z metamizolem; w stosownych przypadkach należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Badania *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetycznych interakcji wykazały, że możliwość wystąpienia interakcji emtrycytaby i tenofowiru dizoproksylu z innymi produktami leczniczymi przy udziale enzymów CYP, jest mała.

Interakcja z testem wykrywającym kannabinoidy

Efawirenz nie wiąże się z receptorami kannabinoidowymi. Notowano fałszywie dodatnie wyniki testu wykrywającego kannabinoidy w moczu podczas przesiewowych badań u niezakażonych i zakażonych HIV osób otrzymujących efawirenz.

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

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Produktu Padviram nie wolno stosować jednocześnie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem lub alkaloidami sporyszu (np. ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż hamowanie ich metabolizmu może prowadzić do wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu zdarzeń (patrz punkt 4.3).

Elbaswir/grazoprepir

Produktu Padviram nie wolno stosować jednocześnie z elbaswirem/grazoprewirem, gdyż może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir (patrz punkt 4.3 i tabela 1).

Worykonazol

Jednoczesne stosowanie standardowych dawek efawirenu i worykonazolu jest przeciwwskazane. Ponieważ Padviram jest złożonym produktem leczniczym, nie można zmienić dawkowania samego efawirenu. W związku z tym tego produktu leczniczego nie wolno stosować jednocześnie z worykonazolem (patrz punkt 4.3 i tabela 1).

Ziele dziurawca (Hypericum perforatum)

Jednoczesne stosowanie produktu Padviram i ziela dziurawca lub preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane. Ziele dziurawca może zmniejszyć stężenie efawirenu w osoczu w wyniku indukcji enzymów metabolizujących i (lub) białek transportujących lek. Jeśli pacjent przyjmuje już 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 co najmniej 2 tygodnie od odstawienia (patrz punkt 4.3).

Leki wydłużające odstęp QT

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Padviram jednocześnie z lekami, które wydłużają odstęp QTc i mogą spowodować wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, takimi jak: leki przeciwyrtmiczne klasy IA i III, neuroleptyki i leki przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: makrolidy, fluorochinolony, pochodne imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol), cyzapryd, flekainid, niektóre leki przeciwmalaryczne i metadon (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Atazanawir z rytonawirem

Brak wystarczających danych, które pozwoliłyby na określenie zaleceń dotyczących dawkowania atazanawiru z rytonawirem w skojarzeniu z produktem Padviram. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z atazanawirem i rytonawirem (patrz tabela 1).

Dydanozyna

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dydanozyny i produktu Padviram (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

Sofosbuwir z welpataswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Padviram i sofosbuwiru z welpataswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

Emtrycytabina i tenofowir są wydalane głównie przez nerki, dlatego jednoczesne podawanie produktu Padviram z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowir) może spowodować zwiększenie stężenia w surowicy emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) podawanych jednocześnie produktów leczniczych.

Należy unikać podawania produktu Padviram razem z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich (ale nie tylko) to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

W tabeli 1 wymieniono interakcje między złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl lub jego substancjami czynnymi a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie oznaczono „↑”, zmniejszenie „↓”, brak zmiany „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę „2×d.”, raz na dobę „1×d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedział ufności.

Tabela 1 Interakcje produktu złożonego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl lub każdej z substancji czynnych z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} przy 90% przedziale ufności, jeśli jest dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Padviram (600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE		
Leki przeciwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia 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 z rytonawirem i tenofowiru powodowało zwiększenie ekspozycji na tenofowir. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać jego działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru z rytonawirem i produktu Padviram.
Atazanawir/rytonawir/efawirenz (400 mg 1×d./100 mg 1×d./600 mg 1×d., wszystkie z posiłkiem)	Atazanawir (pm): 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., wszystkie z posiłkiem)	Atazanawir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4) * w porównaniu z 300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru 1×d., wieczorem, bez efawirenu. Zmniejszenie C _{min} atazanawiru może niekorzystnie wpłynąć na jego skuteczność. ** na podstawie historycznego porównania. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania efawirenu i	

	atazanawiru z rytonawirem.	
Atazanawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Darunawir/rytonawir/efawirenz (300 mg 2×d./100 mg 2×d./600 mg 1×d.) * dawki mniejsze od zalecanych; podobne wyniki są spodziewane podczas stosowania zalecanych dawek	Darunawir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (hamowanie CYP3A4)	Stosowanie produktu Padviram w skojarzeniu z 800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę może spowodować uzyskanie mniejszego niż optymalne C _{min} darunawiru. Jeśli jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych jest konieczne, darunawir z rytonawirem należy podawać w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę. Darunawir z rytonawirem należy stosować ostrożnie z produktem Padviram. Patrz niżej „rytonawir”.
Darunawir/rytonawir/tenofowir dizoprosyl (300 mg 2×d./100 mg 2×d./245 mg 1×d.) * dawka mniejsza od zalecanej;	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji. Ze względu na różne szlaki eliminacji, interakcja nie jest spodziewana.	Może być wskazane kontrolowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z chorobą ogólnoustrojową lub chorobą nerek albo u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym.
Fosamprenawir/rytonawir/efawirenz (700 mg 2×d./100 mg 2×d./600 mg 1×d.)	Nie ma znaczącej klinicznie interakcji farmakokinetycznej.	Produkt Padviram można stosować z fosamprenawirem i rytonawirem bez modyfikacji dawki. Patrz niżej „rytonawir”.
Fosamprenawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Fosamprenawir/rytonawir/tenofowir dizoprosyl	Nie badano interakcji.	
Indynawir/efawirenz (800 mg co 8 h/200 mg 1×d.)	Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indynawir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Podobne zmniejszenie ekspozycji na indynawir obserwowano podczas podawania indynawiru w dawce 1000 mg co 8 godzin razem z efawirenzem 600 mg 1×d. (indukcja CYP3A4) Jednoczesne stosowanie efawirenz z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z inhibitorem proteazy, patrz niżej punkt dotyczący rytonawiru.	Dostępne dane są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania indynawiru podawanego ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenefowir dizoprosyl. Wprawdzie nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia stężenia indynawiru, ale wielkość obserwowanej interakcji farmakokinetycznej należy brać pod uwagę podczas wyboru schematu leczenia zawierającego efawirenz (składnik produktu Padviram) i indynawir.
Indynawir/emtrycytabina (800 mg co 8 h/200 mg 1×d.)	Indynawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indynawir/tenofowir dizoprosyl	Indynawir:	

(800 mg co 8 h/245 mg 1×d.)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinawir/rytonawir/tenofowir 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 nasilić związane z nim działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek.	Dostępne dane są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania lopinawiru z rytonawirem podawanego ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenefowir dizoproksyl. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopinawiru z rytonawirem i produktu Padviram.
Lopinawir/rytonawir w kapsułkach miękkich lub w roztworze do podawania doustnego/efawirenz	Znaczące zmniejszenie ekspozycji na lopinawir wymagające dostosowania dawkowania lopinawiru z rytonawirem. W przypadku skojarzonego stosowania z efawirenzem i dwoma lekami z grupy NRTI, podawanie lopinawiru i rytonawiru (kapsułki miękkie) w dawkach 533 mg ze 133 mg dwa razy na dobę powodowało uzyskanie podobnych stężeń lopinawiru w osoczu, jak po podaniu lopinawiru i rytonawiru (kapsułki miękkie) w dawkach 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu (dane historyczne).	
Lopinawir/rytonawir w tabletkach/efawirenz (400 mg/100 mg 2×d., 600 mg 1×d.) (500 mg/125 mg 2×d./600 mg 1×d.)	Stężenia lopinawiru: ↓ 30-40% Stężenia lopinawiru: podobne do uzyskanych po podawaniu lopinawiru z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę bez efawirenu. Dostosowanie dawkowania lopinawiru z rytonawirem jest konieczne podczas podawania z efawirenzem. Jednoczesne stosowanie efawirenu z małą dawką rytonawiru podawanego z inhibitorem proteazy, patrz niżej punkt dotyczący rytonawiru.	
Lopinawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Rytonawir/efawirenz (500 mg 2×d./600 mg 1×d.)	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	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru w dawce 600 mg i produktu Padviram. Podczas stosowania produktu Padviram z rytonawirem w małej dawce, należy brać pod uwagę możliwość

	<p>↑ 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) (hamowanie metabolizmu tlenowego z udziałem enzymów CYP)</p> <p>Jeśli efawirenz był podawany z rytonawirem w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, takie skojarzenie nie było dobrze tolerowane (występowały np. zawroty głowy, nudności, parestezje i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych). Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące tolerancji efawirenz podawanego z rytonawirem w małej dawce (100 mg raz lub dwa razy na dobę).</p>	wystąpienia z większą częstością działań niepożądanych efawirenz w wyniku interakcji farmakodynamicznej.
Rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Rytonawir/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Sakwinawir/rytonawir/efawirenz	Nie badano interakcji. Jednoczesne stosowanie efawirenz z małą dawką rytonawiru podawanego z inhibitorem proteazy, patrz wyżej punkt dotyczący rytonawiru.	Dostępne dane są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania sakwinawiru z rytonawirem podawanego ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania sakwinawiru z rytonawirem i produktu Padviram. Stosowanie produktu Padviram w skojarzeniu z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy nie jest zalecane.
Sakwinawir/rytonawir/tenofowir dizoproksyl	Podczas jednoczesnego stosowania tenofowiru dizoproksylu z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.	
Sakwinawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
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 oznaczano stężenia efawirenz, ale nie jest spodziewane żadne działanie.	Należy zapoznać się z Charakterystyką produktu Leczniczego zawierającego marawirok.
Marawirok/tenofowir dizoproksyl (300 mg 2×d./245 mg 1×d.)	Marawirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Nie oznaczano stężenia tenofowiru, ale nie jest spodziewane żadne działanie.	
Marawirok/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Inhibitory transferu łańcuchów integras		
Raltegrawir/efawirenz (400 mg w dawce pojedynczej)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36%	Produkt Padviram można stosować z raltegrawirem bez

	C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcja UGT1A1)	modyfikacji dawki.
Raltegrawir/tenofowir 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 badano interakcji.	
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
NRTI/efawirenz	Nie przeprowadzono szczególnych badań interakcji efawirenz i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy innych niż lamiwudyna, zydowudyna i tenofowir dizoproksyl. Nie wykryto i nie są spodziewane interakcje istotne klinicznie, gdyż szlaki metaboliczne NRTI i efawirenz są różne i jest mało prawdopodobne, aby związki te konkurowały o te same enzymy metaboliczne czy drogi eliminacji.	Ze względu na podobieństwo między lamiwudyną i emtrycytabiną (składnikiem produktu Padviram), nie należy podawać produktu Padviram jednocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
NNRTI/efawirenz	Nie badano interakcji.	Ponieważ nie wykazano korzyści ze stosowania dwóch NNRTI w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa, nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Padviram i innego NNRTI.
Dydanozyna/tenofowir dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny powoduje zwiększenie o 40-60% ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Padviram i dydanozyny. Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej
Dydanozyna/efawirenz	Nie badano interakcji.	
Dydanozyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	

		zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z tenofowirem dizoproksylem wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C		
Elbaswir/grazoprewir + efawirenz	<p>Elbaswir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na elbaswir)</p> <p>Grazoprewir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% Indukcja CYP3A4 lub P-gp - wpływ na grazoprewir)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Jednoczesne stosowanie produktu Padviram z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane ze względu na możliwość utraty odpowiedzi wirusologicznej na elbaswir/grazoprewir w wyniku znaczącego zmniejszenia stężeń elbaswiru/grazoprewiru w osoczu spowodowanego indukcją CYP3A4 lub P-gp. Należy zapoznać się z Charakterystyką produktu Leczniczego zawierającego elbaswir z grazoprewirem.
Glekaprewir/pibrentaswir/efawirenz	<p>Oczekiwane: Glekaprewir: ↓ Pibrentaswir: ↓</p>	Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem, który jest składnikiem złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, może znacznie zmniejszyć stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia działania leczniczego. Jednoczesne stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl nie jest zalecane. Dodatkowe informacje, patrz druki informacyjne produktu leczniczego zawierającego glekaprewir/pibrentaswir.
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1×d.) + efawirenz/emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1×d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynność nerek

	GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 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)	(patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg 1×d./ 100 mg 1×d.) + efawirenz/emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1×d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{min} : ↔ Welpataswir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48) 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)	Należy oczekiwać, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl z sofosbuwirem z welpataswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem spowoduje zmniejszenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Padviram i sofosbuwiru z welpataswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg 1xd.) + efawirenz/emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1xd.)	Oceniano tylko interakcję z sofosbuwirem/welpataswirem <u>Spodziewane:</u> Woksylaprewir: ↓	
Sofosbuwir (400 mg 1×d.) + efawirenz/emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1×d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{min} : ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Produkt Padviram i sofosbuwir można stosować jednocześnie bez zmiany dawki.

	<p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	
Antybiotyki		
Klarytromycyna/efawirenz (500 mg 2×d./400 mg 1×d.)	<p>Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35)</p> <p>14-hydroksyklarytromycyna: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników otrzymujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.</p>	<p>Nie wiadomo, jakie znaczenie kliniczne mają zmiany stężenia klarytromycyny w osoczu.</p> <p>Można rozważyć zastosowanie innych niż klarytromycyna antybiotyków (np. azytromycyny). Nie zbadano stosowania innych antybiotyków makrolidowych, takich jak erytromycyna, w skojarzeniu ze złożonym produktem leczniczym zawierającym efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl.</p>
Klarytromycyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Klarytromycyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Leki przeciwwprątkowe		
Ryfabutyna/efawirenz (300 mg 1×d./600 mg 1×d.)	<p>Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)</p>	<p>Dawkę dobową ryfabutyny podawanej jednocześnie z produktem Padviram należy zwiększyć o 50%. Jeśli ryfabutynę podaje się 2 lub 3 razy w tygodniu jednocześnie z produktem Padviram, należy rozważyć podwojenie jej dawki. Nie oceniono odpowiednio skutków klinicznych takiej modyfikacji dawki, więc podczas jej przeprowadzania należy brać pod uwagę indywidualną tolerancję pacjenta i uzyskaną odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2).</p>
Ryfabutyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Ryfabutyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Ryfampicyna/efawirenz (600 mg 1×d./600 mg 1×d.)	<p>Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)</p>	<p>Jeśli Padviram stosuje się z ryfampicyną u pacjentów o masie ciała ≥50 kg, dodatkowa dawka dobowe efawirenz 200 mg (łącznie 800 mg) może prowadzić do ekspozycji podobnej do uzyskanej po zastosowaniu efawirenz w dawce dobowej 600 mg bez ryfampicyny. Nie oceniono odpowiednio skutków klinicznych takiej modyfikacji dawki, więc podczas jej przeprowadzania należy brać pod uwagę</p>
Ryfampicyna/tenofowir dizoproksyl (600 mg 1×d./245 mg 1×d.)	<p>Ryfampicyna: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Ryfampicyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	

		indywidualną tolerancję pacjenta i uzyskaną odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się zmiany dawki ryfampicyny podczas jednoczesnego stosowania z produktem Padviram.
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol/efawirenz (200 mg 2×d./600 mg 1×d.)	<p>Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itrakonazolu: indukcja CYP3A4)</p> <p>Hydroksyitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Nie można określić zaleconego dawkowania itrakonazolu podawanego jednocześnie z produktem Padviram, dlatego należy rozważyć zastosowanie innego leku przeciwgrzybiczego.
Itrakonazol/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Itrakonazol/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Pozakonazol/efawirenz (-/400 mg 1×d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcja UDPG)	Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu z produktem Padviram, chyba że korzyść dla pacjenta przeważa nad ryzykiem.
Pozakonazol/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Pozakonazol/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Worykonazol/efawirenz (200 mg 1×d./400 mg 1×d.)	<p>Worykonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (kompetycyjne hamowanie metabolizmu tlenowego) Jednoczesne stosowanie efawirenz w standardowych dawkach z worykonazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>	Padviram jest złożonym produktem leczniczym, więc nie można zmienić dawki efawirenz. Z tego względu nie wolno podawać jednocześnie produktu Padviram i worykonazolu.
Worykonazol/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Worykonazol/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Leki przeciwmalaryczne		
Artemeter/lumefantryna/efawirenz (tabletki 20+120 mg, 6 dawek po 4 tabletki przez 3 dni/600 mg 1×d.)	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartemizynina (czynny metabolit): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantryna: AUC: ↓ 21%</p>	Zmniejszenie stężenia artemeteru, dihydroartemizyniny lub lumefantryny może spowodować osłabienie działania przeciwmalarycznego, dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Padviram i tabletek

	<p>C_{max}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (indukcja CYP3A4)</p>	zawierających artemeter z lumegantryną.
Artemeter/lumefantryna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Artemeter/lumefantryna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu/efawirenz (250+100 mg w dawce pojedynczej/ 600 mg 1×d.)	<p>Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	Należy unikać jednoczesnego stosowania atowakwonu z proguanilem i produktu Padviram.
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina/efawirenz (400 mg 1×d./600 mg 1×d.)	<p>Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44)</p> <p>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 badano stosowania większych dawek efawirenz lub karbamazepiny.</p>	Nie można określić zaleconego dawkowania produktu Padviram podawanego jednocześnie z karbamazepiną. Należy rozważyć zastosowanie innego leku przeciwdrgawkowego. Należy okresowo kontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu.
Karbamazepina/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Karbamazepina/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP	Nie badano interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub tenofowirem dizoproksylem. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, które są substratami izoenzymów CYP, podczas stosowania z efawirenzem.	Jeśli produkt Padviram stosowany jest jednocześnie z lekami przeciwdrgawkowymi, które są substratami izoenzymów CYP, należy okresowo kontrolować stężenie tych leków.
Kwas walproinowy/efawirenz (250 mg 2×d./600 mg 1×d.)	Brak istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę efawirenz. Ograniczone dane wskazują na brak istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	Padviram i kwas walproinowy można stosować jednocześnie bez zmiany dawki. Należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują napady drgawek.
Kwas walproinowy/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Kwas walproinowy/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Wigabatryna/efawirenz Gabapentyna/efawirenz	Nie badano interakcji. Nie są spodziewane interakcje o	Padviram i wigabatrynę lub gabapentynę można stosować

	znaczeniu klinicznym, gdyż wigabatryna i gabapentyna wydalone są wyłącznie w moczu i mało prawdopodobne jest ich konkurowanie z efawirenzem o te same enzymy metabolizujące i szlaki eliminacji.	jednocześnie bez zmiany dawki.
Wigabatryna/emtrycytabina Gabapentyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Wigabatryna/tenofowir dizoproksyl Gabapentyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna/efawirenz Acenokumarol/efawirenz	Nie badano interakcji. Efawirenz może zwiększyć lub zmniejszyć stężenie i działanie warfaryny lub acenokumarolu.	Może być konieczna modyfikacja dawki warfaryny lub acenokumarolu, jeśli stosowane są jednocześnie z produktem Padviram.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwytu 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 Padviram dawkę sertraliny należy zwiększać odpowiednio do odpowiedzi klinicznej.
Sertralina/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Sertralina/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Paroksetyna/efawirenz (20 mg 1×d./600 mg 1×d.)	Paroksetyna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Padviram i paroksetynę można stosować jednocześnie bez zmiany dawki.
Paroksetyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Paroksetyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Fluoksetyna/efawirenz	Nie badano interakcji. Ponieważ fluoksetyna i paroksetyna mają podobny profil metaboliczny (tzn. są silnymi inhibitorami CYP2D6), podobny brak interakcji spodziewany jest w odniesieniu do fluoksetyny.	Padviram i fluoksetynę można stosować jednocześnie bez zmiany dawki.
Fluoksetyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Fluoksetyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Inhibitor wychwytu noradrenaliny i dopaminy		
Bupropion/efawirenz (150 mg w dawce pojedynczej [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, nie przekraczając jednak jego dawki maksymalnej. Zmiana dawki efawirenz nie jest konieczna.

Bupropion/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Bupropion/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
LEKI SRCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści wapnia		
Diltiazem/efawirenz (240 mg 1×d./600 mg 1×d.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>Deacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>N-monodemetylodiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcja CYP3A4) Zwiększenie parametrów farmakokinetycznych efawirenz nie jest uznane za istotne klinicznie.</p>	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Padviram dawkę diltiazemu należy modyfikować na podstawie odpowiedzi klinicznej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego diltiazem).
Diltiazem/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Diltiazem/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Werapamil, felodypina, nifedypina i nikardypina	Nie badano interakcji z efawirenzem, emtrycytabiną lub tenofowirem dizoproksylem. Jeśli efawirenz stosuje się razem z antagonistą wapnia, będącym substratem CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie stężenia antagonisty wapnia w osoczu.	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Padviram dawkę antagonisty wapnia należy modyfikować na podstawie odpowiedzi klinicznej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego antagonistę wapnia).
PRODUKTY LECZNICZE ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna/efawirenz (10 mg 1×d./600 mg 1×d.)	<p>Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26)</p> <p>2-hydroksyatorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23)</p> <p>4-hydroksyatorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51)</p> <p>Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)</p>	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Padviram może być konieczna modyfikacja dawki atorwastatyny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego atorwastatynę).
Atorwastatyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Atorwastatyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Prawastatyna/efawirenz (40 mg 1×d./600 mg 1×d.)	<p>Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)</p>	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Podczas

Prawastatyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	jednoczesnego stosowania z produktem Padviram może być konieczna modyfikacja dawki prawastatyny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego prawastatynę).
Prawastatyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Symwastatyna/efawirenz (40 mg 1×d./600 mg 1×d.)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Kwas symwastatyny: 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 efawirenz z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływa na wartości AUC lub C _{max} efawirenz.	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Padviram może być konieczna modyfikacja dawki symwastatyny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego symwastatynę).
Symwastatyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Symwastatyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Rozuwastatyna/efawirenz	Nie badano interakcji. Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wydalana w niezmienionej postaci z kałem, dlatego interakcja z efawirenzem nie jest spodziewana.	Padviram i rozuwastatynę można stosować jednocześnie bez zmiany dawki.
Rozuwastatyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Rozuwastatyna/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Doustne: Etynyloestradiol + norgestymat/efawirenz (0,035 mg + 0,25 mg 1×d./600 mg 1×d.)	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromin (czynny metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (czynny metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcja metabolizmu) Efawirenz: brak istotnej klinicznie interakcji. Kliniczne znaczenie tych działań nie jest znane.	Oprócz antykoncepcji hormonalnej należy stosować dodatkowo wiarygodną metodę mechaniczną zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etynyloestradiol/tenofowir dizoproksyl (-/245 mg 1×d.)	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

	Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Etynyloestradiol/norgestymat/ emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Wstrzyknięcie: Octan depomedroksyprogesteronu (DMPA)/efawirenz (150 mg DMPA <i>im.</i> w dawce pojedynczej)	W trwającym 3 miesiące badaniu interakcji leków nie wykazano, aby parametry farmakokinetyczne MPA znacząco różniły się u osób przyjmujących leki przeciwwirusowe zawierające efawirenz i osób nieprzyjmujących takich leków. Podobne wyniki uzyskali inni badacze, chociaż w drugim badaniu stężenia MPA w osoczu były bardziej zmienne. W obu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało na tyle małe, aby zapewnić zahamowanie owulacji.	Ze względu na ograniczone dostępne informacje, oprócz antykoncepcji hormonalnej należy stosować dodatkowo wiarygodną metodę mechaniczną zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
DMPA/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
DMPA/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Implant: Etonogestrel/efawirenz	Można spodziewać się zmniejszonej ekspozycji na etonogestrel (indukcja CYP3A4). Istnieją sporadyczne zgłoszenia z okresu po wprowadzeniu do obrotu o nieskuteczności antykoncepcyjnego działania etonogestrelu u kobiet stosujących efawirenz.	Oprócz antykoncepcji hormonalnej należy stosować dodatkowo wiarygodną metodę mechaniczną zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
Etonogestrel/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	
Etonogestrel/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
LEKI O DZIAŁANIU IMMUNOSUPRESYJNYM		
Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus)/efawirenz	Nie badano interakcji. Można spodziewać się zmniejszenia ekspozycji na lek immunosupresyjny (indukcja CYP3A4). Nie przewiduje się wpływu wymienionych leków na ekspozycję na efawirenz.	Może być konieczna modyfikacja dawki leku immunosupresyjnego. Zalecane jest ścisłe kontrolowanie jego stężenia przez co najmniej 2 tygodnie (aż do uzyskania stabilnego stężenia) od rozpoczęcia stosowania produktu Padviram lub od zakończenia leczenia produktem Padviram.
Takrolimus/emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (0,1 mg/kg 1×d./200 mg/245 mg 1×d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofowir dizoproksyl: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon/efawirenz (35-100 mg 1×d./600 mg 1×d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66)	Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktem

	C_{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu z udziałem zakażonych HIV osób stosujących dożylnie narkotyki, jednoczesne podawanie efawirenu i metadonu powodowało zmniejszenie stężenia w osoczu metadonu i objawy z odstawienia opioidu. Dawkę metadonu zwiększono średnio o 22% w celu złagodzenia objawów z odstawienia.	Padviram ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3).
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 badano interakcji.	
Buprenorfina/nalokson/efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Bez istotnej klinicznie interakcji farmakokinetycznej.	Mimo zmniejszenia ekspozycji na buprenorfinę, u żadnego pacjenta nie wystąpiły objawy z odstawienia. Jednoczesne stosowanie z produktem Padviram może nie wymagać modyfikacji dawki buprenorfiny.
Buprenorfina/nalokson/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Buprenorfina/nalokson/tenofowir dizoproksyl	Nie badano interakcji.	

¹ Główny metabolit sofosbuwiru we krwi.

Badania z innymi produktami leczniczymi

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z azytromycyną, cetyryzyną, fosamprenawirem z rytonawirem, lorazepamem, zydowudyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi wodorotlenek glinu lub magnezu, famotydyną albo flukonazolem. Nie oceniono możliwych interakcji efawirenu z innymi azolowymi lekami przeciwwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz poniższe informacje oraz punkt 5.3)

Kobiety przyjmujące produkt Padviram powinny unikać zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego wykonać test ciążowy.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania produktu Padviram należy zawsze stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi metodami zapobiegania ciąży (np. doustnymi lub innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, patrz punkt 4.5).

Ze względu na długi okres półtrwania efawirenu, zaleca się stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez 12 tygodni po przerwaniu stosowania produktu Padviram.

Ciąża

Efawirenz

Siedem retrospektywnych zgłoszeń wskazało na zmiany odpowiadające wadom cewy nerwowej, w tym przepuklinę rdzeniowo-oponową, wszystkie u dzieci matek otrzymujących w pierwszym trymestrze ciąży leczenie obejmujące efawirenz (z wyłączeniem jakichkolwiek tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz). Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny oraz 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, wiązały się ze stosowaniem tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Nie ustalono związku przyczynowego tych zdarzeń z przyjmowaniem efawirenu i nieznana jest liczebność populacji, której te zgłoszenia dotyczą. Ponieważ wady cewy nerwowej rozwijają się w pierwszych 4 tygodniach rozwoju płodowego (w tym czasie dochodzi do zamknięcia cewy nerwowej), ryzyko może dotyczyć kobiet przyjmujących efawirenz w pierwszym trymestrze ciąży.

Do lipca 2013 roku do rejestru przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze kobiety stosowały efawirenz, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka stwierdzono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad wrodzonych była zbliżona do obserwowanej u dzieci narażonych na schematy leczenia niezawierające efawirenu, a także u dzieci z grupy kontrolnej bez zakażenia HIV. Częstość wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się 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

Duża liczba danych uzyskanych od kobiet w ciąży (ponad 1000 przypadków) nie wskazuje, aby emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl powodowały powstanie wad rozwojowych lub szkodliwie działały na płód i (lub) noworodka. Badania na zwierzętach z zastosowaniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu Padviram nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu.

Karmienie piersią

Wykazano, że efawirenz, emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka kobiecego. Nie ma wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodka i (lub) niemowlęcia. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka, dlatego produktu Padviram nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Z zasady zaleca się, aby matki zarażone HIV nie karmiły piersią w celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlę.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu efawirenu, emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas stosowania efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Efawirenz może również zaburzać koncentrację i (lub) powodować senność. Pacjentów należy poinformować, że w przypadku wystąpienia wymienionych objawów powinni unikać podejmowania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U 460 pacjentów oceniano połączenie efawirenz, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu albo w postaci złożonej tabletki o ustalonej dawce (badanie AI266073), albo w postaci pojedynczych składników (badanie GS-01-934). Działania niepożądane były zasadniczo zgodne z obserwowanymi podczas wcześniejszych badań pojedynczych składników. U pacjentów otrzymujących w ramach badania AI266073 złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl przez okres do 48 tygodni, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które uznano za przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z leczeniem, były zaburzenia psychiczne (16%), zaburzenia układu nerwowego (13%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (7%).

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych (takich jak zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy), neurologicznych i psychicznych działań niepożądanych (w tym ciężkiej depresji, zgonów w wyniku samobójstwa, zachowań psychotycznych, napadów drgawek), ciężkich zaburzeń czynności wątroby, zapalenia trzustki i kwasicy mleczanowej (niekiedy zakończonej zgonem).

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

Przerwanie leczenia produktem Padviram u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV może prowadzić do ciężkiego zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu Padviram z posiłkiem może zwiększać ekspozycję na efawirenz i spowodować częstsze występowanie działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, a także po zastosowaniu poszczególnych składników w ramach skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej. Działania zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością i z uwzględnieniem składnika, któremu przypisuje się dane działanie niepożądane. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl

Działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku ze stosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w ramach badania AI266073 (trwającego do 48 tygodni; n=203), a niezwiązane z działaniem jednego ze składników tego złożonego produktu, obejmują:

- Często: - jadłowstręt
- Niezbyt często: - suchość w jamie ustnej
- chaotyczna mowa
- zwiększone łaknienie
- zmniejszony popęd płciowy
- ból mięśni

Tabela 2 Działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, wymienione według poszczególnych składników, którym się te działania przypisuje

Częstość	Efawirenz	Emtrycytabina	Tenofowir 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	hipertriglicerydemia ³	hiperglikemia, hipertriglicerydemia	
Niezbyt często	hipercholesterolemia ³		hipokaliemia ²
Rzadko			kwasicza mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			
Często	depresja (ciężka 1,6%) ³ , lęk ³ , nietypowe sny ³ , bezsenność ³	nietypowe sny, bezsenność	
Niezbyt często	próby samobójcze ³ , myśli samobójcze ³ , psychoza ³ , mania ³ , paranoja ³ , omamy ³ , nastrój euforyczny ³ , chwiejność afektu ³ , stan splątania ³ , agresja ³ , katatonja ³		
Rzadko	dokonane samobójstwo ^{3,4} , urojenia ^{3,4} , neuroza ^{3,4}		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Bardzo często		ból głowy	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Często	zaburzenia koordynacji mózdkowej i zaburzenia równowagi ³ , senność (2,0%) ³ , ból głowy(5,7%) ³ , zaburzenia uwagi (3,6%) ³ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (8,5%) ³	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	ból głowy
Niezbyt często	drgawki ³ , niepamięć ³ , nieprawidłowe myślenie ³ , ataksja ³ , zaburzenia koordynacji ³ , pobudzenie ³ , drżenie		
<i>Zaburzenia oka</i>			
Niezbyt często	niewyraźne widzenie		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			
Niezbyt często	szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			

Niezbyt często	zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy		
<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, niestrawność	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często	zapalenie trzustki		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
Często	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT)	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
Niezbyt często	ostre zapalenie wątroby		
Rzadko	niewydolność wątroby ^{3,4}		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Bardzo często	Wysypka (umiarkowana do ciężkiej 11,6%, wszystkich stopni 18%) ³		wysypka
Często	świąd	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ¹	
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy ³ , ciężka wysypka (<1%)	obrzęk naczynioruchowy ⁴	
Rzadko	fotoalergiczne zapalenie skóry		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Bardzo często		zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często			Rabdomioliza ² , osłabienie mięśni ²
Rzadko			osteomalacja (objawiająca się

			bólem kości i niekiedy przyczyniająca się do złamań) ^{2,4} , miopatia ²
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
Niezbyt często			zwiększone stężenie 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			osłabienie
Często	zmęczenie	ból, osłabienie	

¹ U dzieci i młodzieży otrzymującej emtrycytabinę niedokrwistość występowała często, a przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) bardzo często.

² To działanie niepożądane może wystąpić w następstwie zaburzeń czynności kanalik bliższego nerki. U pacjentów bez tych zaburzeń nie uważa się go za związane przyczynowo ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu.

³ Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale „Opis wybranych działań niepożądanych”

⁴ To działanie niepożądane odnotowano po wprowadzeniu albo efawirenz, albo emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu do obrotu. Kategorię częstości określono na podstawie obliczeń statystycznych w odniesieniu do łącznej liczby pacjentów otrzymujących efawirenz w ramach badań klinicznych (n=3969) lub emtrycytabinę w trakcie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (n=1563) albo tenofowir dizoproksyl podczas randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n=7319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych z zastosowaniem efawirenz wysypki, które występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia, były to zazwyczaj plamkowo-grudkowe wykwity skórne o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. U większości pacjentów wysypka ustępowała w ciągu miesiąca, podczas dalszego leczenia efawirenzem. Produkt Padviram można ponownie zastosować u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia wysypki. W takim przypadku zaleca się podawanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

Objawy psychiczne

Wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych w postaci ciężkich zaburzeń psychicznych, które wymieniono w tabeli 2, w kolumnie dotyczącej efawirenz.

Objawy ze strony układu nerwowego

Objawy związane z układem nerwowym występują często podczas stosowania efawirenz, jednego ze składników produktu Padviram. W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących efawirenz, umiarkowane do ciężkich objawy ze strony układu nerwowego odnotowano u 19% pacjentów (ciężkie u 2%), a 2% pacjentów przerwało leczenie z powodu tych objawów. Objawy zazwyczaj pojawiały się w ciągu pierwszego lub drugiego dnia leczenia efawirenzem i na ogół ustępowały po upływie dwóch do czterech tygodni. Mogą one występować częściej, jeśli pacjent przyjmuje produkt Padviram

podczas posiłku, przypuszczalnie na skutek zwiększonego stężenia efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2). Wydaje się, że przyjmowanie produktu leczniczego przed snem zwiększa tolerancję tych objawów (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby związana ze stosowaniem efawirenu

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie niewydolności wątroby, również u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej choroby wątroby ani możliwych do rozpoznania czynników ryzyka, niekiedy o gwałtownym przebiegu, prowadzące w niektórych przypadkach do konieczności przeszczepienia wątroby lub do zgonu.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Padviram może uszkadzać nerki, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8 „Podsumowanie profilu bezpieczeństwa”). Zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki zazwyczaj ustępowały lub zmniejszały się po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu. Jednak u niektórych pacjentów zmniejszenie klirensu kreatyniny nie ustępowało całkowicie mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. Ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo odstawienia tenofowiru dizoproksylu jest zwiększone u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zaburzeń przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym), patrz punkt 4.4.

Parametry metaboliczne

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano też choroby autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), ale czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwale stosujących CART. Częstość martwicy kości jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, takimi jak ciężkie zaburzenia czynności wątroby (grupa C w skali CPT) (patrz punkt 4.3) lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia tenofowirem dizoproksylem, w tym zgon.

Dzieci i młodzież

Dostępne są niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Padviram w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie badano działania złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl u osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabienia czynności wątroby lub nerek, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania u nich produktu Padviram (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Tenofowir dizoproksyl może działać szkodliwie na nerki, dlatego zaleca się ściśle kontrolowanie czynności nerek u każdego pacjenta otrzymującego produkt Padviram, u którego stwierdzono lekkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV/HBV lub HCV

W badaniu GS-01-934 tylko ograniczona liczba pacjentów zakażona była jednocześnie HBV (n=13) lub HCV (n=26). Profil działań niepożądanych efawirenu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV/HBV lub HIV/HCV był podobny do tego, jaki obserwowano u pacjentów z zakażeniem HIV bez współistniejących zakażeń. Jednak, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji z zakażeniem HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia

U pacjentów z jednoczesnym zakażeniem 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali omyłkowo 600 mg efawirenu dwa razy na dobę, obserwowano nasilone objawy ze strony układu nerwowego. U jednego pacjenta wystąpiły mimowolne skurcze mięśni.

W razie przedawkowania należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy działania toksycznego (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

W celu usunięcia niewchłoniętego efawirenu można podać węgiel aktywny. Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania efawirenu. Ponieważ efawirenz silnie wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby metodą dializy można było usunąć jego znaczące ilości z krwi.

Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć metodą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabinę lub tenofowir można usunąć metodą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniach HIV, produkty złożone.

Kod ATC: J05AR06

Mechanizm działania i działania farmakodynamiczne

Efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) HIV-1. W sposób niekompetycyjny hamuje aktywność odwrotnej transkryptazy (RT) HIV-1 i nie hamuje znacząco

aktywności odwrotnej transkryptazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 2 (HIV-2) ani komórkowych polimeraz DNA (α , β , γ , i δ). Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Tenofovir dizoproksyl przekształcany jest w warunkach *in vivo* do tenofowiru, monofosforanu nukleozydu (nukleotydu), analogu monofosforanu adenozyiny.

Emtrycytabina i tenofowir są fosforylowane przez enzymy komórkowe z wytworzeniem odpowiednio trifosforanu emtrycytabiny i difosforanu tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się jednocześnie w komórkach. Trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie aktywność odwrotnej transkryptazy HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno trifosforan emtrycytabiny, jak i difosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami występujących u ssaków polimeraz DNA, a w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie dowiedziono toksycznego wpływu na mitochondria.

Elektrofizjologia serca

Wpływ efawirenu na odstęp QTc oceniano w otwartym, kontrolowanym lekiem referencyjnym oraz placebo badaniu klinicznym o ustalonej pojedynczej, trójkresowej sekwencji leczenia, z podaniem trzykrotnym w układzie naprzemiennym, z udziałem 58 zdrowych osób z uwzględnieniem obecności polimorfizmu genu CYP2B6. Średnia wartość C_{max} efawirenu u osób z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podawaniu dawki 600 mg na dobę przez 14 dni było 2,25-krotnie większe od średniego stężenia C_{max} u osób z genotypem CYP2B6 *1/*1. Obserwowano dodatnią zależność między stężeniem efawirenu a wydłużeniem odstępu QTc. Na podstawie korelacji między stężeniem a odstępem QTc, średnie wydłużenie odstępu QTc w górnej granicy 90% przedziału ufności wynosi 8,7 ms oraz 11,3 ms u osób z genotypem CYP2B6*6/*6 po podawaniu dawki 600 mg na dobę przez 14 dni (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwwirusowe w warunkach *in vitro*

Wykazano działanie przeciwwirusowe efawirenu na większość wyizolowanych szczepów wirusa podtypów innych niż B (podtypy A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), ale miał osłabione działanie przeciwwirusowe na wirusy z grupy O. Emtrycytabina wykazuje działanie przeciwwirusowe na szczepy HIV-1 z podtypów A, B, C, D, E, F i G, a tenofowir na szczepy HIV-1 A, B, C, D, E, F, G i O. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir wykazywały swoiste działanie wobec poszczególnych szczepów na HIV-2 oraz działanie przeciwwirusowe na HBV.

W warunkach *in vitro* obserwowano addycyjne lub synergistyczne działanie przeciwwirusowe efawirenu z emtrycytabiną, efawirenu z tenofowirem i emtrycytabiny z tenofowirem.

Oporność

W warunkach *in vitro* można wyselekcjonować mutacje oporności na efawirenz, powodujące podstawienia pojedynczych lub wielu aminokwasów w łańcuchu odwrotnej transkryptazy HIV-1, w tym L100I, V108I, V179D i Y181C. K103N było najczęściej obserwowanym podstawieniem w RT w szczepach wirusów uzyskanych od pacjentów, u których wystąpiło ponowne zwiększenie miana wirusa w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem efawirenu. Obserwowano również podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 lub 225 odwrotnej transkryptazy, choć występowały one rzadziej i często tylko w połączeniu z K103N. Profile oporności krzyżowej *in vitro* na efawirenz, newirapinę i delawirdynę wykazały, że podstawienie K103N powoduje utratę wrażliwości na wszystkie trzy leki z grupy NNRTI.

Możliwość wystąpienia oporności krzyżowej między efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała ze względu na różne miejsca wiązania cząsteczki docelowej oraz mechanizm działania. Możliwość wystąpienia oporności krzyżowej między efawirenzem a inhibitorami polimerazy jest mała ze względu na różne enzymy docelowe.

W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów z zakażeniem HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę w wyniku rozwoju mutacji M184V lub M184I w RT oraz oporności na tenofowir na skutek mutacji K65R w RT. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir

i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną zmniejszonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Szczepy z mutacją zarówno K65R, jak i M184V/I, pozostają w pełni wrażliwe na efawirenz. Ponadto wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycyabinę, lamiwudynę i tenofowir.

Wykazano, że HIV-1 z 3 lub więcej mutacjami związanymi z analogami tymidyny (ang. thymidine-analogue associated mutations, TAM), w tym mutacjami odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, ma zmniejszoną wrażliwość na tenofowir dizoproksyl.

Oporność in vivo (pacjenci niepoddawani wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu)

W trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) z udziałem pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, w którym efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl podawano w monoterapii (lub w tygodniach od 94. do 144. efawirenz w monoterapii plus połączenie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem), przeprowadzono genotypowanie na szczepach HIV-1 wyizolowanych z osocza wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV >400 kopii/ml w 144. tygodniu lub po wcześniejszym odstawieniu badanego leku (patrz rozdział „Doświadczenie kliniczne”).

Od 144. tygodnia:

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie otrzymującej efawirenz + emtrycyabinę + tenofowir dizoproksyl oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów otrzymujących efawirenz + lamiwudynę z zydowudyną (wartość $p < 0,05$, test dokładności Fishera porównujący spośród wszystkich pacjentów grupę otrzymującą efawirenz + emtrycyabinę + tenofowir dizoproksyl z grupą otrzymującą efawirenz + lamiwudynę z zydowudyną).
- Żaden z analizowanych wirusów nie wykazywał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, głównie mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie u 13 spośród 19 (68%) pacjentów w grupie otrzymującej efawirenz + emtrycyabinę + tenofowir dizoproksyl oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów otrzymujących efawirenz + lamiwudynę z zydowudyną. Podsumowanie rozwoju oporności przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Rozwój oporności w czasie 144 tygodni w badaniu GS-01-934

	Efawirenz+ emtrycytabina+ tenofowir dizoproksyl (N=244)		Efawirenz+ lamiwudyna z zydowudyną (N=243)	
Analiza oporności do 144. tygodnia	19		31	
Genotypy u badanych pacjentów	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	
TAM ²	0		2	(7%)

* wartość $p < 0,05$, test dokładności Fishera porównujący spośród wszystkich pacjentów grupę

otrzymującą efawirenz + emtrycytabinę + tenofowir dizoproksyl z grupą otrzymującą efawirenz + lamiwudynę z zydowudyną

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 prowadzonej metodą otwartej próby rozszerzonej fazie badania GS-01-934, podczas której pacjenci otrzymywali na czczo złożony produkt leczniczy zawierający efawirenz z emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem, zaobserwowano 3 dodatkowe przypadki oporności. Wszyscy 3 pacjenci otrzymywali przez 144 tygodnie złożony produkt leczniczy zawierający lamiwudynę i zydowudynę oraz efawirenz, a następnie leczenie zmieniono na złożony produkt leczniczy 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 wystąpiły podstawienia w NNRTI związane z opornością na efawirenz, w tym podstawienia w RT K103N, V106V/I/M i Y188Y/C. U trzeciego pacjenta w chwili wkroczenia do rozszerzonej fazy badania z zastosowaniem złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl występowały uprzednio podstawienia związane z opornością na efawirenz (NNRTI) oraz podstawienie w odwrotnej transkryptazie M184V związane z opornością na emtrycytabinę. W 180. tygodniu (36 tygodni stosowania złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl) nie stwierdzono u niego optymalnej odpowiedzi wirusologicznej i wystąpiły u niego podstawienia K65K/R, S68N i K70K/E związane z opornością na NRTI.

Dodatkowe informacje dotyczące oporności *in vitro* na wymienione produkty lecznicze znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego każdego ze składników produktu złożonego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 144 tygodnie otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) nieleczeni wcześniej przeciwretrowirusowo pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali albo efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl raz na dobę, albo podawany dwa razy na dobę produkt złożony zawierający lamiwudynę i zydowudynę i efawirenz podawany raz na dobę (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem). Pacjentom, którzy ukończyli 144 tygodnie leczenia w którymkolwiek z ramion badania GS-01-934, zaproponowano kontynuację leczenia w ramach otwartej, przedłużonej fazy badania, z zastosowaniem przyjmowanego na czczo złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl. Dostępne są dane pochodzące od 286 pacjentów, u których zmieniono leczenie na efawirenz z emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem: 160 pacjentów przyjmowało wcześniej efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, a 126 przyjmowało uprzednio lamiwudynę, zydowudynę (jako produkt złożony o ustalonej dawce, FDC) i efawirenz. U pacjentów z obu początkowych grup leczenia, którzy w otwartej, przedłużonej fazie badania otrzymywali złożony produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, utrzymano wysoki wskaźnik zmniejszenia miana wirusa. Po 96 tygodniach stosowania efawirenu z emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem 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 48-tygodniowym, otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym u pacjentów zakażonych HIV, porównującym skuteczność złożonego produktu 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 połączeniu zawierającym wszystkie składniki produktu złożonego (efawirenz, emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl). Złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl był podawany na czczo (patrz punkt 4.2). U pacjentów nigdy nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe ani mutacji HIV-1, które wywołałyby oporność na którykolwiek

z trzech składników złożonego produktu leczniczego, stwierdzono natomiast w punkcie wyjścia zmniejszenie wirerii, utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy. Pacjenci zmieniali leczenie na złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl (N=203), albo pozostawali przy początkowym schemacie leczenia przeciwretrowirusowego (N=97). Dane z 48 tygodni badania wykazały, że u pacjentów losowo przyporzędowanych do zmiany leczenia na produkt złożony zmniejszenie wirerii utrzymało się na wysokim poziomie, porównywalnym do uzyskanego w grupie otrzymującej początkowy schemat leczenia (ang. stayed on baseline regimen, SBR), patrz tabela 4.

Tabela 4 Dane dotyczące skuteczności z 48-tygodniowego badania AI266073, w którym złożony produkt leczniczy zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl podawano pacjentom ze zmniejszeniem wirerii, w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego

	Grupa terapeutyczna		
	Złożony produkt zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl (N=203) n/N (%)	Kontynuacja początkowego schematu leczenia (N=97) n/N (%)	Różnica między złożonym produktem zawierającym efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl a SBR (95% CI)
pacjenci z HIV-1 RNA <50 kopii/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= Wykluczony	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 HIV-1 RNA <200 kopii/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=Niepowodzenie	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

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

M: brak danych

Zmodyfikowana metoda LOCF (ang. last observation carried forward, wyniki z ostatniej przeprowadzonej obserwacji): analiza post hoc, w której pacjentów ze stwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym lub którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych zaliczano do niepowodzenia terapeutycznego; do oceny innych przyczyn nieukończenia terapii stosowano metodę LOCF.

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

Podobną tendencję zaobserwowano w analizie podgrupy wcześniej leczonych pacjentów, z HIV-1 RNA <75 kopii/ml przed rozpoczęciem leczenia w retrospektywnym badaniu kohortowym (dane zbierane przez 20 miesięcy, patrz tabela 5).

Tabela 5 Utrzymanie odpowiedzi wirusologicznej [wg Kaplana-Meiera % (błąd standardowy) [95%CI]] w 48. tygodniu u wcześniej leczonych pacjentów z wyjściowym HIV-1 RNA <75 kopii/ml, 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 stosowanie składników złożonego produktu zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl (N=299)	Wcześniejszy schemat leczenia oparty na NNRTI (N=104)	Wcześniejszy schemat leczenia oparty na PI (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Obecnie brak danych z badań klinicznych z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych intensywnie. Brak doświadczeń klinicznych z zastosowaniem takiego produktu złożonego u pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia przeciwretrowirusowego schematem pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV

Ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV wskazuje, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowirem dizoproksylem w ramach kojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w celu opanowania zakażenia HIV, powoduje również zmniejszenie DNA HBV (zmniejszenie odpowiednio o 3 log₁₀ i 4 do 5 log₁₀), patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W celu określenia farmakokinetyki efawirenzu, emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu zastosowano efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w odrębnych postaciach farmaceutycznych, podawanych oddzielnie pacjentom z zakażeniem HIV. W badaniu GS-US-177-0105 (patrz tabela 6) z zastosowaniem pojedynczej dawki podanej na czczo zdrowym ochotnikom ustalono biorównoważność jednej tabletki powlekanej złożonego produktu leczniczego zawierającego te trzy substancje czynne z podawanymi razem: jedną tabletką powlekaną zawierającą 600 mg efawirenzu plus jedną kapsułką, twardą zawierającą 200 mg emtrycytabiny oraz jedną tabletką powlekaną z 245 mg tenofowiru dizoproksylu.

Tabela 6 Podsumowanie danych farmakokinetycznych z badania GS-US-177-0105

Parametr	Efawirenz (n=45)			Emtrycytabina (n=45)			Tenofowir dizoproksyl (n=45)		
	Tabletka złożona	Oдноśnik	GMR (%) (90% CI)	Tabletka złożona	Oдноśnik	GMR (%) (90% CI)	Tabletka złożona	Oдноśnik	GMR (%) (90% CI)
C _{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
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)	1948,8 (32,9)	1969,0 (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)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T _{1/2}	180,6	182,5		14,5	14,6		18,9	17,8	

(h)	(45,3)	(38,3)		(53,8)	(47,8)		(20,8)	(22,6)	
-----	--------	--------	--	--------	--------	--	--------	--------	--

Tabletka złożona: jedna tabletka złożona podana na czczo

Odnośnik: pojedyncza dawka podana na czczo: tabletka zawierająca 600 mg efawirenu, kapsułka zawierająca 200 mg emtrycytabiny, tabletka zawierająca 245 mg tenofowiru dizoproksylu.

Dla tabletki złożonej i dla odnośnika podano wartości średnie (% współczynnik zmienności).

GMR = stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych. CI = przedział ufności.

Wchłanianie

U pacjentów z zakażeniem HIV maksymalne stężenie efawirenu w osoczu uzyskiwano po 5 godzinach, zaś stężenia osiągały stan stacjonarny 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}) wyniosło $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [średnia \pm odchylenie standardowe (OS) (współczynnik zmienności (%CV))], wartość C_{min} w stanie stacjonarnym wyniosła $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), a AUC $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%).

Emtrycytabina jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu dawki. Po podaniu doustnym wielokrotnych dawek emtrycytabiny 20 zakażonym HIV pacjentom wartość C_{max} w stanie stacjonarnym w ciągu 24-godzinnej przedziału dawkowania wyniosła $1,8 \pm 0,7 \mu\text{M}$ (średnia \pm OS) (39% CV), wartość C_{min} w stanie stacjonarnym wyniosła $0,09 \pm 0,07 \mu\text{M}$ (80%), a AUC $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (31%).

Po podaniu doustnym na czczo tenofowiru dizoproksylu w pojedynczej dawce 300 mg pacjentom zakażonym HIV-1 maksymalne stężenie tenofowiru uzyskano w ciągu jednej godziny, a wartości C_{max} i AUC (średnia \pm OS) (%CV) wynosiły odpowiednio $296 \pm 90 \text{ ng}/\text{ml}$ (30%) i $2287 \pm 685 \text{ h}\cdot\text{ml}$ (30%). Biodostępność tenofowiru po doustnym podaniu na czczo tenofowiru dizoproksylu wynosiła około 25%.

Wpływ pokarmu

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

Podawanie kapsułki z efawirenzem razem z posiłkiem bogatotłuszczowym zwiększało średnią wartość AUC i C_{max} efawirenu odpowiednio o 28% i 79% w porównaniu z wartościami po podaniu na czczo. W porównaniu ze stosowaniem na czczo, podawanie tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiny razem z bogatotłuszczowym lub z lekkim posiłkiem powodowało zwiększenie średniej wartości AUC tenofowiru odpowiednio o 43,6% i 40,5%, a wartości C_{max} o 16% i 13,5%, podczas gdy ekspozycja na emtrycytabinę nie zmieniła się.

Zaleca się podawanie produktu Padviram na pusty żołądek, gdyż pokarm może zwiększyć ekspozycję na efawirenz i spowodować zwiększenie częstości działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przewiduje się, że ekspozycja na tenofowir (AUC) po podaniu produktu Padviram na czczo będzie o 30% mniejsza niż po podaniu samego tenofowiru dizoproksylu z pokarmem (patrz punkt 5.1).

Dystrybucja

Efawirenz wiąże się w znacznym stopniu (>99%) z białkami osocza, głównie z albuminami.

W warunkach *in vitro* wiązanie emtrycytabiny z białkami osocza wynosi <4% i jest niezależne od stężenia w zakresie od 0,02 do 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny wyniosła około 1,4 l/kg. Po podaniu doustnym emtrycytabina podlega rozległej dystrybucji w organizmie. Średni stosunek stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosi około 1,0, a średni stosunek stężenia w nasieniu do stężenia w osoczu wynosi około 4,0.

W warunkach *in vitro* wiązanie tenofowiru z białkami osocza lub surowicy wynosiło odpowiednio <0,7% i 7,2%, w zakresie stężeń tenofowiru od 0,01 do 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji tenofowiru wyniosła około 800 l/kg. Po podaniu doustnym tenofowir podlega rozległej dystrybucji w organizmie.

Metabolizm

Badania u ludzi oraz *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wykazały, że efawirenz metabolizowany jest głównie przez enzymy CYP do metabolitów hydroksylowanych, które podlegają następnie glukuronidacji. Metabolity te są w zasadzie nieaktywne wobec HIV-1. Badania *in vitro* wskazują, że CYP3A4 i CYP2B6 są głównymi izoenzymami odpowiedzialnymi za metabolizm efawirenu i że hamuje on aktywność izoenzymów CYP 2C9, 2C19 oraz 3A4. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował CYP2E1, a aktywność izoenzymów CYP2D6 i CYP1A2 hamował tylko w stężeniach znacznie większych od uzyskiwanych klinicznie.

Stężenie efawirenu w osoczu może być zwiększone u pacjentów z homozygotycznym genetycznym wariantem G516T izoenzymu CYP2B6. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane; jednak nie można wykluczyć możliwości zwiększenia częstości i nasilenia działań niepożądanych związanych z efawirenzem.

Wykazano, że efawirenz indukuje aktywność CYP3A4 i CYP2B6, prowadząc do pobudzenia własnego metabolizmu, co u niektórych pacjentów może mieć znaczenie kliniczne. U niezakażonych ochotników wielokrotne podawanie dawek 200 do 400 mg na dobę przez 10 dni powodowało mniejszą od przewidywanej kumulację leku (mniejszej o 22 do 42%) i krótszy końcowy okres półtrwania, wynoszący 40 do 55 godzin (okres półtrwania po podaniu dawki pojedynczej wynosi 52 do 76 godzin). Wykazano także, że efawirenz indukuje UGT1A1. Ekspozycja na raltegrawir (substrat UGT1A1) w obecności efawirenu jest zmniejszona (patrz punkt 4.5, tabela 1). Wprawdzie dane z badań *in vitro* wskazują, że efawirenz hamuje aktywność CYP2C9 i CYP2C19, istnieją sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększonej, jak i o zmniejszonej ekspozycji na substraty tych enzymów podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Skutki netto jednoczesnego stosowania nie są jasne.

Emtrycytabina podlega ograniczonemu metabolizmowi. Obejmuje on utlenienie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) i sprzęganie z kwasem glukuronowym prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach *in vitro* ustalono, że ani tenofowir dizoproksyl, ani tenofowir nie są substratami dla enzymów układu CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamowały *in vitro* metabolizmu leków z udziałem któregośkolwiek z głównych izoenzymów CYP450 uczestniczących w metabolizmie leków u ludzi. Również emtrycytabina nie hamuje aktywności transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu katalizującego glukuronidację.

Wydalenie

Efawirenz ma względnie długi końcowy okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu pojedynczej dawki (patrz również dane z opisanego wyżej badania biorównoważności) i 40 do 55 godzin po podaniu dawek wielokrotnych. W moczu odzyskiwano około 14 do 34% dawki efawirenu znakowanego radioaktywnie, a mniej niż 1% dawki efawirenu jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym okres półtrwania emtrycytabiny w fazie eliminacji wynosi około 10 godzin. Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki, a pełną dawkę wykrywa się w moczu (około 86%) i w kale (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min.

Po podaniu doustnym okres półtrwania tenofowiru w fazie eliminacji wynosi około 12 do 18 godzin. Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, zarówno w procesie przesączania, jak i czynnego transportu kanalikowego. Po podaniu dożylnym około 70-80% dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. Pozorny klirens tenofowiru wynosi około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min, co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, że czynne wydzielanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wiek

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki efawirenu, emtrycytabiny lub tenofowiru u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru u kobiet i mężczyzn jest podobna. Ograniczone dane wskazują, że ekspozycja na efawirenz jest większa u kobiet, ale nie wydaje się, aby efawirenz był przez nie gorzej tolerowany.

Pochodzenie etniczne

Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów pochodzących z Azji lub wysp Pacyfiku ekspozycja na efawirenz może być większa, ale nie wydaje się, aby efawirenz był przez nich gorzej tolerowany.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir 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 podawanych osobno lub w postaci złożonego produktu leczniczego u pacjentów z zakażeniem HIV i zaburzeniami czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne zostały określone po podaniu pojedynczych dawek emtrycytabiny (200 mg) lub tenofowiru dizoproksylu (245 mg) niezakażonym HIV osobom z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia. Stopień tych zaburzeń określono na podstawie początkowej wartości klirensu kreatyniny (Cl_{kr}): czynność prawidłowa: Cl_{kr} >80 ml/min; lekkie zaburzenia: Cl_{kr} =50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia: Cl_{kr} = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia: Cl_{kr} = 10-29 ml/min.

Średnia (%CV) ekspozycja na emtrycytabinę zwiększała się od 12 µg·h/ml (25%) u osób z prawidłową czynnością nerek do 20 µg·h/ml (6%), 25 µg·h/ml (23%) i 34 µg·h/ml (6%) odpowiednio u osób z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Średnia (%CV) ekspozycja na tenofowir dizoproksyl zwiększała się od 2185 µg·h/ml (12%) u osób z prawidłową czynnością nerek do 3064 µg·h/ml (30%), 6009 µg·h/ml (42%) i 15 985 µg·h/ml (45%) odpowiednio u osób z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy, ekspozycja na lek między zabiegami hemodializy zwiększała się znacznie: w ciągu 72 godzin do 53 ng·h/ml (19%) dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 ng·h/ml (29%) dla tenofowiru.

Nie badano farmakokinetyki efawirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak mniej niż 1% dawki efawirenu wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu, więc wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na efawirenz jest prawdopodobnie minimalny.

Nie zaleca się stosowania produktu Padviram u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). U tych pacjentów konieczne jest dostosowanie odstępu między dawką emtrycytabiny a dawką tenofowiru dizoproksylu, czego nie można uzyskać stosując tabletkę złożoną (patrz punkty 4.4 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki złożonego produktu leczniczego zawierającego efawirenz, emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl u osób zakażeniem HIV i zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Padviram należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produktu Padviram nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

(patrz punkt 4.3) i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W badaniu z zastosowaniem efawirenezu w dawce pojedynczej odnotowano podwojenie okresu półtrwania u jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a), co wskazuje na możliwość znacznie większego stopnia kumulacji. W badaniu z zastosowaniem efawirenezu w dawkach wielokrotnych u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) nie wykazano znaczących zmian farmakokinetyki efawirenezu w porównaniu z grupą kontrolną. Ze względu na niewystarczające dane nie ustalono, czy umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha-Turcotte'a) wpływają na farmakokinetykę efawirenezu.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów niezakażonych HBV z niewydolnością wątroby różnego stopnia. Farmakokinetyka emtrycytabiny u pacjentów zakażonych HBV była zasadniczo podobna do obserwowanej u zdrowych osób i pacjentów zakażonych HIV.

Pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu podawano pacjentom niezakażonym HIV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, definiowanymi zgodnie z klasyfikacją CTP. Farmakokinetyka tenofowiru nie była znacząco zmieniona u osób z zaburzeniami czynności wątroby, co wskazuje, że modyfikacja dawkowania tenofowiru dizoproksylu u tych pacjentów nie jest konieczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efawirenz

Niekliniczne badania bezpieczeństwa farmakologicznego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano rozrost dróg żółciowych u małp cynomolgus, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce, która powodowała uzyskanie średnich wartości AUC około dwukrotnie większych niż uzyskane u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki. Przerwanie podawania efawirenezu powodowało ustąpienie rozrostu dróg żółciowych. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małp, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawkach powodujących, że wartości AUC w osoczu były 4-13-krotnie większe niż wartości AUC u ludzi otrzymujących efawirenz w zalecanej dawce.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności efawirenezu nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogennego. Badania działania rakotwórczego efawirenezu wykazały zwiększoną częstość nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, ale nie u samców. Nie jest znany mechanizm powstawania guza i potencjalne znaczenie tego dla ludzi. Wyniki badań rakotwórczości efawirenezu u samców myszy oraz u samców i samic szczura były negatywne.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały nasiloną resorpcję płodów u szczurów. Nie obserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików otrzymujących efawirenz. Jednak wady rozwojowe wystąpiły u 3 z 20 płodów lub noworodków małp cynomolgus, którym podawano efawirenz w dawkach zapewniających stężenie w osoczu podobne do obserwowanego u ludzi. U jednego płodu stwierdzono bezmózgowie i jednostronny brak oka z wtórnym powiększeniem języka, u drugiego mikroftalmię, a u trzeciego rozszczep podniebienia.

Emtrycytabina

Dotyczące emtrycytabiny dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Tenofowir dizoproksyl

Dotyczące tenofowiru dizoproksylu niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnym na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych, mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej,

obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne działanie na kości rozpoznano jako osteomalację (u małp) i zmniejszoną gęstość mineralną kości, BMD (u szczurów i psów). Toksyczne działanie na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występowało przy ekspozycji ≥ 5 razy większej od ekspozycji u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów. Toksyczne działanie na kości występowało u młodocianych zakażonych małp, u których ekspozycja była bardzo duża po podaniu podskórnym (przekraczając co najmniej 40-krotnie ekspozycję u pacjentów). Wyniki uzyskane u szczurów i małp wskazywały, że istnieje związane z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie, 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 i słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy (ang. unscheduled DNA synthesis, UDS) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczura. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały wpływu na kojarzenie zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodów. Jednak tenofowir dizoproksyl stosowany w dawkach toksycznych dla matki zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i pourodzeniowej.

Połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu

Trwające miesiąc lub krócej badania genotoksyczności i toksyczności po podaniu wielokrotnym z zastosowaniem połączenia tych dwóch substancji czynnych nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego.

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

18 miesięcy
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 HDPE zawierająca pojemnik z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: 30 tabletek powlekanych (1 butelka) oraz 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 sztuk).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24413

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.08.2021 r.