

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц (efavirenz), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като сукцинат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Таблетките са светлооранжево-розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове. Размер на таблетката: 20 x 11 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka е комбинация с фиксирани дози ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Показан е за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1) при възрастни на и над 18 години, с потисната вирусна репликация до нива на HIV-1 РНК < 50 копия/ml при тяхната настояща комбинирана антиретровирусна терапия за повече от три месеца. Пациентите не трябва да са имали вирусологичен неуспех при минало антиретровирусно лечение и трябва да е известно, че не носят вирусни щамове с мутации, придаващи значима резистентност към някоя от трите съставки, съдържащи се в Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka преди започването на тяхната първа антиретровирусна терапевтична схема (вж. точки 4.4 и 5.1).

Демонстрирането на ползата от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се основава предимно на 48-седмични данни от клинично изпитване, при което пациенти с трайно потисната вирусна репликация от комбинирана антиретровирусна терапия, преминават на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точка 5.1). В момента няма налични данни от клинични изпитвания с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при лечение на нелекувани или при многократно лекувани преди това пациенти.

Липсват данни в подкрепа на комбинирането на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и други антиретровирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka е една таблетка приета перорално, един път дневно.

Ако пациент пропусне доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka до 12 часа

от обичайното време за прием, пациентът трябва да приеме Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka възможно най-скоро и след това да продължи по нормалната схема на прилагане.

Ако пациентът пропусне доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka с повече от 12 часа и е почти време за следващата доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, трябва да се вземе друга таблетка. Ако пациентът повърне повече от 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, не е необходимо той/тя да взема друга доза.

Препоръчително е Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka да се приема на празен стомах, тъй като храната може да удължи експозицията на ефавиренц и съответно да доведе до увеличаване на честотата на нежеланите реакции (вж. точка 4.4 и 4.8). За да се подобри поносимостта към ефавиренц по отношение на нежелани реакции от страна на нервната система, се препоръчва приемането на дозата да става преди лягане (вж. точка 4.8).

Предполага се, че експозицията на тенофовир (AUC) ще бъде приблизително 30 % по-ниска след приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на празен стомах, в сравнение с отделния компонент тенофовир дизопроксил, приет с храна (вж. точка 5.2). Липсват данни за клиничната интерпретация на намаляването на фармакокинетичната експозиция. При пациенти с вирусно потискане може да се очаква клиничната значимост на това намаление да бъде ограничена (вж. точка 5.1).

Ако е показано да се преустанови терапията с един от компонентите на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или е необходима корекция на дозата, има отделни лекарствени продукти, съдържащи съответно ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Моля, прочетете кратката характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Ако терапията с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се преустанови, трябва да се има предвид дългия полуживот на ефавиренц (вж. точка 5.2) и дългия вътреклетъчен полуживот на тенофовир и емтрицитабин. Поради различията между пациентите по отношение на тези параметри и съображения относно развитието на резистентност, трябва да се направи справка с указанията за лечение на HIV, като се вземат предвид и причините за преустановяване на лечението.

Корекция на дозата: Ако ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с рифампицин на пациенти с тегло 50 kg или повече, може да се обмисли прилагането на допълнително 200 mg/дневно (800 mg общо) ефавиренц (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

Бъбречно увреждане

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min). При пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане се налага корекция на интервала на прилагане на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с леко чернодробно заболяване (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Клас А) може да бъдат лекувани с обичайната препоръчителна доза ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Пациентите трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за нежелани реакции, особено при симптоми от страна на нервната система, свързани с ефавиренц (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ако лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се преустанови при пациенти, които имат коинфекция с HIV и HBV, те трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за прояви на обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka трябва да се гълтат цели, с вода, един път дневно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (CPT, Клас С) (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или с алкалоидите на моравото рогче (например, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин). Конкуренцията за цитохром P450 (CYP) 3A4 с ефавиренц може да предизвика потискане на метаболизма и създаване на възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции (например, сърдечни аритмии, продължителна седация или потискане на дишането) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с елбасвир/гразопревир поради очакваните значителни понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир. Този ефект се дължи на индукцията на CYP3A4 или P-gp от ефавиренц и може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с вориконазол. Ефавиренц значимо понижава плазмената концентрация на вориконазол, като вориконазол също значимо увеличава плазмената концентрация на ефавиренц. Тъй като ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е комбиниран продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да бъде променена (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) поради риск от понижаване на плазмената концентрация и намален клиничен ефект на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Приложение при пациенти с:

- фамилна анамнеза за внезапна смърт или за вродено удължаване на QTc-интервала на електрокардиограмите или за всяко друго клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc-интервала.
- анамнеза за симптоматична сърдечна аритмия или с клинично значима брадикардия или със застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена левокамерна фракция на изтласкване.
- тежки нарушения на електролитния баланс, например хипокалиемия или

хипомагнезиемия.

Съвместно приложение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала (проаритмични). Тези лекарствени продукти включват:

- антиаритмични средства от класове IA и III,
- невролептици, антидепресанти
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолови противогъбични средства,
- някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- определени антималярийни средства,
- метадон (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Като комбинация с фиксирани дози ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага съпътстващо с други лекарствени продукти, съдържащи същите активни вещества, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо за коригиране на дозата, например при прием на рифампицин (вж. точка 4.2). Поради сходството с емтрицитабин, ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага съпътстващо с други цитидинови аналози, като ламивудин (вж. точка 4.5). Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага съпътстващо с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва, тъй като се очаква плазмените концентрации на валпатазвир и воксилапревир да спаднат след едновременно приложение с ефавиренц, а това би довело до намален терапевтичен ефект на софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

Липсват данни за безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в комбинация с други антиретровирусни средства.

Съпътстващата употреба на екстракти от гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Преминаване от протеазни инхибитори (ПИ)-базирана антиретровирусна схема

Данните, съществуващи към момента, показват тенденция, че при пациенти на ПИ-базирана антиретровирусна схема преминаването към ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да доведе до намален отговор на терапията (вж. точка 5.1). Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за повишаване на вирусния товар и, тъй като профилът на безопасност на ефавиренц се различава от този на протеазните инхибитори, за нежелани реакции.

Опортюнистични инфекции

Пациенти, провеждащи лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията, поради което трябва да останат под непрекъснато наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със свързани с HIV заболявания.

Ефект на храната

Приложението на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с храна може да повиши експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до повишена честота на нежелани реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил да се приема на гладно, за предпочитане преди лягане.

Чернодробно заболяване

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не са установени при пациенти със значими подлежащи чернодробни нарушения (вж. точка 5.2). Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Тъй като ефавиренц се метаболизира основно от CYP изoenзимите, прилагането на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на пациенти с леко чернодробно увреждане трябва да се извършва с повишено внимание. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за свързани с ефавиренц нежелани реакции, особено за симптоми от страна на нервната система. Трябва да се правят периодично лабораторни изследвания за оценка на тяхното чернодробно заболяване (вж. точка 4.2).

При пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително активен хроничен хепатит, има увеличена честотата на отклонения в чернодробната функция при провеждане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и затова те трябва да бъдат под наблюдение съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване или постоянно покачване на серумните трансаминази до над 5 пъти горната граница на нормата, ползата от продължаване на терапията с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да бъде преценена спрямо потенциалния риск от значима чернодробна токсичност. При такива пациенти трябва да се обмисли временно прекратяване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, се препоръчва проследяване на чернодробните ензими.

Чернодробни събития

Постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност се срещат и при пациенти без съществуващо чернодробно заболяване или други определени рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими за всички пациенти, независимо от съществуваща нарушена чернодробна функция или други рискови фактори.

Пациенти с HIV и хепатит В (HBV) или хепатит С (HCV) коинфекция

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) имат повишен риск от тежки и потенциално летални нежелани реакции.

При пациенти с HBV коинфекция, лекарите трябва да направят справка с актуалните указания за лечение на HIV инфекцията за постигане на оптимален контрол на HIV инфекцията.

В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, прочетете също кратката характеристика на продукта и за тези лекарствени продукти.

Безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при лечение на хронична HBV инфекция. При фармакодинамични проучвания емтрицитабин и тенофовир, поотделно или в комбинация, показват активност срещу HBV (вж. точка 5.1). Ограниченият клиничен опит предполага, че емтрицитабин и тенофовир дизопроксил имат анти-HBV активност, когато се използват в антиретровирусна комбинирана терапия за контрол на HIV инфекцията. Преустановяването на лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти инфектирани едновременно с HIV и HBV може да причини тежко обостряне на хепатита. Пациенти, инфектирани

едновременно с HIV и HBV, при които се спира лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, трябва да бъдат внимателно проследявани, клинично и лабораторно, в продължение на поне четири месеца след преустановяване на лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Ако е подходящо, лечението на хепатит В може да се възобнови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението, тъй като обострянето на хепатита след лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Удължаване на QTc-интервала

Удължаването на QTc-интервала е наблюдавано при употребата на ефавиренц (вж. точки 4.5 и 5.1). При пациенти с повишен риск от Torsade de Pointes или такива, които приемат лекарствени продукти с известен риск за Torsade de Pointes, да се обмисли употребата на алтернативи на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Психични симптоми

Съобщава се за психични нежелани реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. При пациенти с предшестваща анамнеза за психични нарушения има по-висок риск от сериозни психични нежелани реакции. По-специално, тежката депресия е по-честа при пациентите с анамнеза за депресия. Освен това има постмаркетингови съобщения за тежка депресия, смърт вследствие на самоубийство, налудности и психозоподобно поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако техните симптоми са като тези при тежка депресия, психоза или суицидно намерение, те трябва да се свържат незабавно със своя лекар, за да бъде оценена вероятността симптомите да са свързани с прилагания ефавиренц и ако това е така, да се определи дали рискът от продължаването на терапията надхвърля ползата от лечението (вж. точка 4.8).

Симптоми от страна на нервната система

Симптоми включващи, но не ограничаващи се до замаяност, безсъние, сънливост, намалена концентрация и патологични сънища, са често съобщавани в клиничната практика нежелани реакции при пациенти, приемащи ефавиренц 600 mg дневно. Замаяност е наблюдавана също и при клинични изпитвания с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Главоболие е наблюдавано при клинични изпитвания с емтрицитабин (вж. точка 4.8). Симптомите от страна на нервната система, свързани с ефавиренц, обикновено започват по време на първия или втория ден от терапията и обикновено отзвучават след първите две до четири седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако се появят, тези симптоми е много вероятно да отзвучат в хода на терапията и че не предполагат последваща поява на някои от по-рядко срещаните психични симптоми.

Гърчове

Конвулсии са наблюдавани при пациенти, лекувани с ефавиренц, обикновено при съществуващи анамнестични данни за гърчове. При пациенти със съпътстващо лечение с антиконвулсанти, които първично се метаболизират в черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, може да е необходимо периодично проследяване на плазмените нива. При проучване на лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин се понижават при едновременното прилагане на карбамазепин и ефавиренц (вж. точка 4.5). При всеки пациент с анамнеза за гърчове трябва да се подхожда с повишено внимание.

Бъбречно увреждане

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва при пациенти със умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане се налага корекция на дозата на емтрицитабин

и тенофовир дизопроксил, което не може да бъде постигнато при лечение с комбинирана таблетка (вж. точки 4.2 и 5.2). Използването на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при едновременно или неотдавнашно приложение на нефротоксичен лекарствен продукт. Ако съпътстващата употреба на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и нефротоксични средства (като аминокгликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, сидофовир, интерлевкин-2) е неизбежна, то бъбречната функция трябва да се проследява ежеседмично (вж. точка 4.5).

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да се проследява.

Има съобщения от клиничната практика за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишаване на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при използване на тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.8).

Препоръчва се креатининовият клирънс да се изчислява при всички пациенти, преди да започнат лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, както и да се проследява бъбречната функция (креатининов клирънс и серумен фосфор) след две до четири седмици на лечение, след три месеца на лечение, а след това на всеки три до шест месеца при пациенти без рискови фактори по отношение на бъбреците. При пациенти с анамнеза за нарушена бъбречна функция или пациенти с риск от подобно увреждане е необходимо по-често проследяване на бъбречната функция.

Ако, при пациент лекуван с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, серумният фосфор е $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовият клирънс спадне до $< 50 \text{ ml/min}$, до една седмица трябва да се направи преоценка на бъбречната функция, включително определяне на кръвна захар, калий в кръвта и концентрация на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Тъй като ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е комбиниран продукт и не може да се променя интервала на прилагане за отделните компоненти, лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да бъде преустановено при пациенти с доказан креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$ или понижение на серумния фосфат до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Прекъсване на лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се обмисли също и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина. Когато е показано преустановяване на лечението с един от компонентите на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, или когато се налага промяна на дозата, съществуват отделни лекарствени продукти, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху костите

При 144-седмично контролирано клинично изпитване (GS-99-903) за сравнение на тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при непровеждали антиретровирусно лечение пациенти, се наблюдава леко намаление на костната минерална плътност (КМП) на бедрена кост и гръбначните прешлени и в двете лекувани групи. Понижението на КМП на гръбначните прешлени и промените в костните биомаркери спрямо изходната стойност са значимо по-изразени при групата, лекувана с тенофовир дизопроксил на 144-та седмица. Понижението в КМП на бедрената кост е значимо по-изразено в тази група до 96-та седмица. В същото време, не е повишен рискът от фрактури и няма данни за клинично значими костни аномалии през целия 144-седмичен период в това проучване.

В други проучвания (проспективни и срезови), най-изразените намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил, като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир

дизопроксил и ограниченията на дългосрочните данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативна схема на лечение, трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

Костните аномалии като остеомалация, която може да се прояви като персистираща или влошаваща се болка в костите, и която (нечесто предразполага към фрактури), може да са свържени с индуцирана от тенофовир дизопроксил тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вж. точка 4.8).

Тенофовир дизопроксил също може да предизвика намаляване на костната минерална плътност (КМП).

Ако има съмнение за или се открият костни аномалии, трябва да се проведат подходящи консултации.

Кожни реакции

Лек до умерен обрив е съобщен при прилагане на отделните компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Обривът, свързан с компонентата ефавиренц, обикновено преминава при продължаване на лечението. Подходящи антихистаминови средства и/или кортикостероиди може да подобрят поносимостта и да ускорят преминаването на обрива. Тежък обрив, свързан с образуване на мехури, влажна десквамация или разраняване се наблюдава при по-малко от 1 % от пациентите лекувани с ефавиренц (вж. точка 4.8). Честотата на еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson е приблизително 0,1 %. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да бъде преустановен при пациенти развиващи тежък обрив с образуване на мехури, десквамация, засягане на лигавиците или треска. Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечение с други антиретровирусни средства от клас нуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза (ННИОТ) е ограничен. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва за пациенти, които са имали животозастрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson), докато са приемали ННИОТ.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма категорични доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се овладяват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени

с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунно реактивиране

При инфектирани с HIV пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и това да доведе до тежки клинични състояния или утежняване на симптоматиката. Обикновено такива реакции се наблюдават през първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Примери в това отношение са цитомегаловирусният ретинит, генерализираните и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички симптоми на възпаление трябва да бъдат оценени и при нужда да се започне лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Макар че се счита, че етиологията е многофакторна (включително използване на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза се съобщават особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат съветвани да търсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднения в движението.

Пациенти с носителство на HIV-1 мутации

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с HIV-1 носител на K65R, M184V/I или K103N мутации (вж. точки 4.4 и 5.1).

Старческа възраст

Не са провеждани проучвания с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти над 65-годишна възраст. Пациенти в старческа възраст са с по-голяма вероятност за наличие на понижена чернодробна или бъбречна функция, следователно лечението на пациенти в старческа възраст с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил съдържа ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са били идентифицирани при тези средства поотделно, могат да се появят и при ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Проучвания за взаимодействията с тези средства са провеждани само при възрастни.

Като комбинация с фиксирани дози, ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага съпътстващо с други лекарствени продукти, съдържащи компонентите емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо за коригиране на дозата, например с рифампицин (вж. точка 4.2). Поради

сходството си с емтрицитабин, ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага съпътстващо с други цитидинови аналози, като ламивудин. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага съпътстващо с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Ефавиренц е *in vivo* индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1. Съединения, които са субстрати на тези ензими, може да имат понижени плазмени концентрации при едновременно приложение с ефавиренц. Ефавиренц може да е индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; все пак *in vitro* е наблюдавано инхибиране, а нетният ефект от едновременното приложение със субстрати на тези ензими не е ясен (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да се повиши, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни лекарствени продукти (например екстракти от гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, може да предизвикат понижена плазмена концентрация на ефавиренц. Съпътстващото приложение с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3) Съпътстващото приложение с екстракти от гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Проучванията *in vitro* и клиничните фармакокинетични проучвания за взаимодействия показват, че потенциалът за CYP-медирирани взаимодействия по отношение на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил с други лекарствени продукти е нисък.

Взаимодействие с тестове за канабиноиди

Ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Фалшиво положителни резултати от канабиноиден тест на урината са съобщени при някои скринингови изследвания при неинфектирани и инфектирани с HIV пациенти, които получават ефавиренц. В такива случаи се препоръчват изследвания за потвърждаване на положителните резултати с по-специфичен метод като газова хроматография/маспектрометрия.

Противопоказания при съпътстващо приложение

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или алкалоиди на моравото рогче (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като потискането на техния метаболизъм може да доведе до тежки, животозастрашаващи състояния (вж. точка 4.3).

Елбасвир/гразопревир

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичния отговор към елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Вориконазол

Едновременното приложение на стандартна доза ефавиренц и вориконазол е противопоказано. Тъй като ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е комбиниран продукт с фиксирани дози, дозата ефавиренц не може да бъде променена; поради това вориконазол и ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да бъдат прилагани едновременно (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Жълт кантарион (Hypericum perforatum):

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и жълт кантарион или растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион, е противопоказано. Плазмените нива на ефавиренц може да бъдат намалени от съпътстващата употреба на жълт кантарион поради индукция на метаболизиращи активното вещество ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион. Ако пациентът вече приема жълт кантарион,

спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да продължи най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Метамизол

Едновременното приложение на ефавиренц с метамизол, който е индуктор на метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да причини намаляване на плазмените концентрации на ефавиренц с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато метамизол и ефавиренц се прилагат едновременно; клиничният отговор и/или нивата на активното вещество трябва да се проследяват според случая.

Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала:

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е противопоказан за съпътстваща употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала и могат да доведат до Torsade de Pointes, като: антиаритмични лекарствени средства от класове IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолони противогъбични средства, някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, определени антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Непрепоръчително съпътстващо приложение

Атазанавир/ритонавир

Няма достатъчно данни, за да може да се дадат препоръки относно прилагането на атазанавир/ритонавир в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Поради това едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Диданозин

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и диданозин не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Лекарствени продукти, които се елиминират през бъбреците

Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно през бъбреците, едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активна тубулна секреция (като сидофовир) може да повиши серумните концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Използването на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при съпътстващо или неотдавнашно лечение с нефротоксични лекарствени продукти. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокгликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, сидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Празиквантел

Съпътстващото приложение с празиквантел не се препоръчва поради значително понижени плазмени концентрации на празиквантел, с риск от неуспех на лечението, което се дължи на повишения чернодробен метаболизъм, предизвикан от ефавиренц. В случай че комбинацията е необходима, може да се обмисли повишаване на дозата на празиквантел.

Други взаимодействия

Взаимодействия между компонентите на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или неговите отделни компонент(и) и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишението е отбелязано с “↑”, понижението с “↓”, липсата на промяна с “↔”, два пъти дневно с “b.i.d.”, един път дневно с “q.d.” и един път на всеки 8 часа с “q8h”). Ако има доверителен интервал 90 %, е посочен в скоби.

Таблица 1: Взаимодействия между ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или неговите отделни компоненти и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на активното вещество Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} , в проценти, с доверителен интервал 90 %, ако има (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ		
HIV противовирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 до ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 до ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 до ↑ 10) Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир с тенофовир води до увеличаване експозицията на тенофовир. Повисоките концентрации тенофовир могат да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително нарушения на бъбреците.	Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва.
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., всички приложени с храна)	Атазанавир (следобед): AUC: ↔* (↓ 9% до ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 до ↓ 51)	
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., всички приложени с храна)	Атазанавир (следобед): AUC: ↔*/** (↓ 10% до ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% до ↑ 26%)	

	C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 до ↑ 49) (СУРЗА4 индукция). * В сравнение с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg q.d. вечер без ефавиренц. Това понижение на C_{min} на атазанавир може да повлияе отрицателно ефикасността на атазанавир. ** Въз основа на исторически сравнения. Едновременното приложение на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва.	
Атазанавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * По-ниски от препоръчителните дози; подобни находки се очакват при препоръчителните дози.	Дарунавир: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (СУРЗА4 индукция) Ефавиренц: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (СУРЗА4 инхибиране)	Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg един път дневно, може да доведе до субоптимална за дарунавир C_{min}. Ако ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил ще се използва в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се използва схема с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. Дарунавир/ритонавир трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Вижте реда за ритонавир по-долу. Може да се налага проследяване на бъбречната функция, особено при пациенти с подлежащо системно или бъбречно заболяване, или при пациенти, приемащи нефротоксични средства.
Дарунавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	
Дарунавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано. Въз основа на различните пътища на елиминиране, не се очаква взаимодействие.	
Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.	ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и фозампренавир/ритонавир може да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Фозампренавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	Вижте реда за ритонавир по-долу
Фозампренавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ AUC: ↓ 31% (↓ 8 до ↓ 47)	Няма достатъчно данни за да се направят препоръки относно дозирането на индинавир, в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Тъй като

	C_{min}: ↓ 40% Подобно намаляване на експозициите на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg q8h се прилага с ефавиренц 600 mg q.d. (CYP3A4 индукция) За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.	клиничната значимост на понижението на концентрацията на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид при избирането на схема, съдържаща ефавиренц, компонент на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и индинавир.
Индинавир/Емтрицитабин (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Индинавир/Тенофовир дизопроксил (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Лопинавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Лопинавир/Ритонавир : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 до ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 до ↑ 66) По-високи концентрации тенофовир могат да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително нарушения на бъбреците.	Няма достатъчно данни, за да се направят препоръки относно дозирането на лопинавир/ритонавир в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир и ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва.
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц	Значително намаляване на експозицията на лопинавир, налагащо корекция на дозата на лопинавир/ритонавир. Когато се използва в комбинация с ефавиренц и два нуклеозидни инхибитори на обратната	
Лопинавир/ритонавир таблетки/	транскриптаза	

Ефавиренц (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	(НИОТ), 533/133 mg лопинавир/ритонавир (меки капсули) два пъти дневно, се постигат подобни плазмени концентрации на лопинавир, както при лопинавир/ритонавир (меки капсули) 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц (исторически данни). Лопинавир концентрации: ↓ 30- 40% Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, без ефавиренц. Промяна на дозата на лопинавир/ритонавир е необходима, когато се дава с ефавиренц. За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.	
Лопинавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ритонавир: сутрин AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) вечер AUC: ↔ сутрин C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) вечер C_{max}: ↔ сутрин C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86) вечер C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50) Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46) (инхибиране на CYP- медиран оксидативен метаболизъм) Когато ефавиренц се прилага с ритонавир	Едновременното приложение на ритонавир в дози 600 mg и ефавиренц/емтрицитабин/тенофов ир дизопроксил не се препоръчва. Когато се използва ефавиренц/емтрицитабин/тенофов ир дизопроксил с ниски дози ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, дължащи се на възможните фармакодинамични взаимодействия.

	500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появява се замаяност, гадене, парестезия и повишаване стойностите на чернодробните ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).	
Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Ритонавир/Тенофовир дизопроксил.	Взаимодействието не е проучвано.	
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-горе.	Наличните данни са недостатъчни, за да се направят препоръки относно дозирането на саквинавир/ритонавир в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Едновременното приложение на саквинавир/ритонавир с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва. Използването на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва.
Саквинавир/ритонавир/Тенофовир дизопроксил	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тенофовир дизопроксил със саквинавир подсилен с ритонавир.	
Саквинавир/ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано	
CCR5 антагонисти		
Маравирок/Ефавиренц (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 до ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 до ↓ 62) Концентрациите на ефавиренц не са измервани, не се очаква ефект.	Вижте Кратката характеристика на продукта за лекарствения продукт, съдържащ маравирок.
Маравирок/Тенофовир дизопроксил (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Концентрациите на тенофовир не са измервани, не се очаква ефект.	
Маравирок/Емтрицитабин	Взаимодействието не	

	е проучвано.	
Интегразен инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg единична доза/-)	Ралтегравир: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 индукция)	Ефавиренц/емтрицитабин/тенофов ир дизопроксил и ралтегравир могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Ралтегравир/Тенофовир дизопроксил (400 mg b.i.d./-)	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (механизмът на взаимодействие е неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Ралтегравир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието на ефавиренц с други НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопроксил. Клинично значими взаимодействия не са открити и не се очакват, тъй като НИОТ се метаболизират по различен път от ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за едни и същи метаболизиращи ензими и пътища на елиминирание.	Поради сходството между ламивудин и емтрицитабин, който е компонент на ефавиренц/емтрицитабин/тенофов ир дизопроксил, ефавиренц/емтрицитабин/тенофов ир дизопроксилне трябва да се прилага съпътстващо с ламивудин (вж. точка 4.4).
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано.	Тъй като е доказано, че употребата на два ННИОТ не е полезна във връзка с ефикасността и безопасността, едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофов ир дизопроксилс друг ННИОТ не се препоръчва.
Диданозин/Тенофовир дизопроксил	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40 - 60 % повишаване на системната експозиция на	Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофов ир дизопроксил и диданозин не се препоръчва.

	диданозин.	Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин при доза 400 mg дневно е свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалена доза диданозин 250 mg, едновременно приложена с терапиятенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения с висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.
Диданозин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	
Диданозин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Хепатит С противовирусни		
Елбасвир/Гразопревир + Ефавиренц	Елбасвир: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 45% (CYP3A4 или P-gr индукция – ефект върху елбасвир) Гразопревир: AUC: ↓ 83% Cmax: ↓ 87% (CYP3A4 или P-gr индукция – ефект върху гразопревир) Ефавиренц: AUC: ↔ Cmax: ↔	Едновременното приложение на Atripla с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор към елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значителните понижения на плазмените концентрации на елбасвир/гразопревир поради индукция на CYP3A4 или P-gr. Вижте кратките характеристики на продуктите елбасвир/гразопревир за повече информация.
Глекапревир/пибрентасвир/ ефавиренц	Очаквани: Глекапревир: ↓ Пибрентасвир: ↓	Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир с ефавиренц, компонент на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, може значително да намали плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир, водещо до намален терапевтичен ефект. Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва. За повече информация вижте кратката характеристика на продукта на глекапревир/пибрентасвир.
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25)	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира

дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	C_{max} : ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25) C_{min} : ↓ 34% (↓ 43 до ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 до ↑ 123) C_{max} : ↑ 79% (↑ 56 до ↑ 104) C_{min} : ↑ 163% (↑ 137 до ↑ 197)	нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се проследява стриктно (вж. точка 4.4).
Софосбувир /Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) C_{max} : ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C_{min} : ↓ 57% (↓ 64 до ↓ 48) Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑ 94) C_{max} : ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) C_{min} : ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)	Съпътстващото приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил със софосбувир /велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир се очаква да доведе до понижаване на плазмените концентрации на велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир. Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил със софосбувир /велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Проучени са само реакциите със софосбувир/велпатасвир Очаквани: Воксилапревир: ↓	

Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 до ↑ 16) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 до ↑ 45) C _{min} : ↔	Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и софосбувир могат да бъдат прилагани заедно без коригиране на дозата.
Антибиотици		
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14- хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) 46 % от неинфектираните доброволци развиват обрив при лечение с ефавиренц и кларитромицин.	Клиничното значение на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известно. Може да се обмислят алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Други макролидни антибиотици, като еритромицин не са проучвани в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.
Кларитромицин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Кларитромицин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Антимикобактериални		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да бъде повишена с 50 % при прилагане заедно с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Имайте предвид необходимостта от удвояване на дозата при схеми, където рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Клиничният

Рифабутин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	ефект на тази корекция на дозата не е бил адекватно оценен.
Рифабутин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	Когато се прави корекция на дозата трябва да се имат пред вид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2).
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се приема с рифампицин при пациенти с тегло 50 kg или повече, допълнително 200 mg/дневно (800 mg общо) ефавиренц може да осигури експозиция, подобна на една дневна доза 600 mg ефавиренц, когато се приема без рифампицин. Клиничният ефект на това адаптиране на дозата не е достатъчно оценен.
Рифампицин/Тенофовир дизопроксил (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Рифампицин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Индивидуалната поносимост и вирусологичен отговор трябва да се вземат предвид при корекция на дозата (вж. точка 5.2). Не се препоръчва корекция на дозата на рифампицин при едновременно приложение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.
Рифампицин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	се вземат предвид при корекция на дозата (вж. точка 5.2). Не се препоръчва корекция на дозата на рифампицин при едновременно приложение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.
Противогъбични		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (намаление на концентрацията на итраконазол: CYP3A4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, когато се използва с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, трябва да се прецени възможността за прилагане на алтернативен противогъбичен продукт.
Итраконазол/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Итраконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Позаконазол/Ефавиренц (-/400 Мг q.d.)	Позаконазол: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G индукция)	Съпътстващата употреба на позаконазол и ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва, освен ако ползата за
Позаконазол/Емтрицитабин	Взаимодействието не	

	е проучвано.	пациента превишава риска.
Позаконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано	
Вориконазол/Ефавиренц (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (компетитивно инхибиране на оксидативния метаболизъм) Едновременното приложение на стандартни дози ефавиренц и вориконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).	Тъй като ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксиле комбиниран продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да бъде променяна; поради което вориконазол и ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксилне трябва да се прилагат едновременно.
Вориконазол/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Вориконазол/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Антималарийни средства		
Артемедер/Лумефантрин/Ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози по 4 таблетки всяка за 3 дни/600 mg q.d.)	Артемедер: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Дихидроартемизинин (активен метаболит): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Лумефантрин: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Тъй като намалени концентрации на артемедер, дихидроартемизинин или лумефантрин може да доведат до намаляване на противомаларийната ефикасност, препоръчително е да се внимава, когато ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил артемедер/лумефантрин таблетки се прилагат едновременно.
Артемедер/Лумефантрин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Артемедер/Лумефантрин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Атовахон и прогуанил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg единична доза/600 mg q.d.)	Атовахон: AUC: ↓ 75% (↓ 62 to ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) Прогуанил: AUC: ↓ 43% (↓ 7 to ↓ 65) C _{max} : ↔	Едновременното приложение на атовахон/прогуанил с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва.
Атовахон и прогуанил хидрохлорид/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Атовахон и прогуанил хидрохлорид/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано	
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24)	Не може да се дадат препоръки относно дозирането на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, прилаган в комбинация с карбамазепин.

	C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижение концентрацията на карбамазепин; CYP3A4 индукция; понижение концентрацията на ефавиренц: CYP3A4 и CYP2B6 индукция) Едновременното приложение на високи дози ефавиренц и карбамазепин не е проучвано.	Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва да се проследяват периодически.
Карбамазепин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Карбамазепин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP изоензимите	Не е проучвано взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Има потенциал за редуциране или повишаване плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал или други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP изоензими с ефавиренц.	Когато ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с антиконвулсанти, субстрати на CYP изоензими, трябва да се провежда периодически проследяване на нивата на антиконвулсантите.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Не е установен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липсата на клинично значим ефект върху фармакокинетиката на валпроева киселина.	Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и валпроева киселина могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани с цел контрол на пристъпите.
Валпроева киселина/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Валпроева киселина/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Вигабатрин/Ефавиренц	Взаимодействието не	

Габапентин/Ефавиренц	е проучвано. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вагабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и няма вероятност да се конкурират с ефавиренц за едни и същи метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	ир дизопроксил габатрин или габапентин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Вигабатрин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Габапентин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Вигабатрин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации и ефекта на варфарин или аценокумарол потенциално се увеличават или намаляват от ефавиренц.	Може да е необходимо адаптиране на дозата на варфарин или аценокумарол, когато се прилага едновременно с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Когато се приема едновременно с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, повишаването на дозата на сертралин трябва да става според клиничния отговор.
Сертралин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Сертралин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Пароксетин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил пароксетин могат да се приемат едновременно без промяна на дозата.
Пароксетин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Пароксетин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Флуоксетин/Ефавиренц	Взаимодействието не е	Ефавиренц/емтрицитабин/теноф

	проучвано. Тъй като флуоксетин има подобен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиращ ефект, се очаква и при флуоксетин също да няма взаимодействие.	овир дизопроксил флуоксетин могат да се приемат едновременно без промяна на дозата.
Флуоксетин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Флуоксетин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg единична доза (продължително освобождаване)/600 mg q.d.]	Бупропион: AUC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47) Хидроксибупропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Повишаването на дозата бупропион трябва да се води от клиничния отговор, но максималната препоръчителна доза бупропион не трябва да се надвишава. Не се налага коригиране на дозата за ефавиренц.
Бупропион/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупропион/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЛЕКАРСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75) N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.	Коригирането на дозата дилтиазем, когато се прилага едновременно с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, трябва да става според клиничния отговор (вж. Кратката характеристика на продукта за дилтиазем).
Дилтиазем/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	

Дилтиазем/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил не е проучвано. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокер на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, има потенциална възможност за намаление на плазмената концентрация на блокера на калциевите канали.	Коригирането на дозата на блокерите на калциевите канали, при едновременно прилагане с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, трябва да става според клиничния отговор (вж. Кратката характеристика на продукта за блокера на калциевите канали).
ЛИПИДОПОНИЖАВАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
HMG Co-A редуктазни инхибитори		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26) 2-хидроксид аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23) 4-хидроксид аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51) Общи активни HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на аторвастатин, когато се прилага едновременно с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. Кратката характеристика на продукта за аторвастатин).
Аторвастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Аторвастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Правастатин/Ефавиренц (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 до ↑ 12)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на правастатин, когато се прилага едновременно с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. Кратката характеристика на продукта за правастатин).
Правастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Правастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

Симвастатин/Ефавиренц (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Общи активни HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) Общи HMG Co-A редуктазни инхибитори: (CYP3A4 индукция) Едновременното приложение на ефавиренц с аторвастатин, правастатин и симвастатин не повлияват стойностите на AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да е необходимо адаптиране на дозировката на симвастатин, когато се прилага едновременно с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. Кратката характеристика на продукта за симвастатин).
Симвастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Симвастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучвано. Розувастатин до голяма степен се отделя непроменен чрез фекалиите, поради това взаимодействие с ефавиренц не се очаква.	Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и розувастатин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Розувастатин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Розувастатин/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорално: Етиниелестрадиол+Норгестимат/Ефавиренц 0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Етиниелестрадиол: AUC C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64% (↓ 62	В допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва и надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).

	до ↓ 67) $C_{\max}$: ↓ 46% (↓ 39 до ↓ 52) $C_{\min}$: ↓ 82% (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83% (↓ 79 до ↓ 87) $C_{\max}$: ↓ 80% (↓ 77 до ↓ 83) $C_{\min}$: ↓ 86% (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие. Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.	
Етинилестрадиол/Тенофовир дизопроксил (-/245 mg q.d.)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔	
Норгестимат/Етинилестрадиол / Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Инжекция: Депомедроксипрогестерон ацетат (ДМПА)/Ефавиренц (150 mg i.m. единична доза ДМПА)	В 3-месечно проучване на лекарствените взаимодействия, не са открити значими разлики във фармакокинетичните параметри на МПА между пациентите, получаващи ефавиренц-съдържаща антиретровирусна терапия и пациентите, които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са открити от други изследователи, въпреки че плазмените нива на МПА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания, плазмените нива на прогестерон за пациентите,	Поради ограничената информация, в допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва и надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).

	получаващи ефавиренц и ДМПА остават ниски в съответствие с потискане на овулацията.	
ДМПА/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
ДМПА/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц	Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има отделни постмаркетингови съобщения за неуспех на контрацепцията с етоногестрел при пациенти с експозиция на ефавиренц.	В допълнение към хормоналните контрацептиви трябва да се използва надежден метод за бариерна контрацепция (вж. точка 4.6).
Етоногестрел/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	
Етоногестрел/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Имуносупресори, метаболизирани от CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц	Взаимодействията не са проучвани. Може да се очаква ↓ експозиция на имуносупресора (индукция на CYP3A4). Не се очаква тези имуносупресори да повлияят на експозицията на ефавиренц.	Може да е необходимо адаптиране на дозата на имуносупресора. При спиране или при започване на лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се препоръчва внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за минимум 2 седмици (до постигане на постоянни концентрации).
Такролимус/Емтрицитабин/Теновир дизопроксил (0,1 mg/kg дневно/200 mg/245 mg дневно)	Такролимус: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Тенофовир дизопроксил: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
ОПИОИДИ		

Метадон/Ефавиренц (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция) При проучване на инфектирани с HIV наркомани, които прилагат лекарствени продукти интравенозно, едновременно прилагане на ефавиренц и метадон води до понижаване плазмените нива на метадон и симптоми на опиоидно отнемане. Дозата на метадон е повишена със средно 22 % за облекчаване на симптомите на отнемане.	Съпътстващото приложение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc-интервала (вж. точка 4.3).
Метадон/Тенофовир дизопроксил (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Метадон: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Метадон/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупренорфин/налуксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Ефавиренц: Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.	Въпреки намалената експозиция на бупренорфин, няма пациенти, които да показват симптоми на отнемане. Може да не е необходимо адаптиране на дозата на бупренорфин при едновременно прилагане с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.
Бупренорфин/налуксон/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Бупренорфин/налуксон/Тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучвано.	

¹ Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проведени проучвания с други лекарствени продукти

Не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия при прилагането на ефавиренц с азитромицин, цетиризин, фозампренавир/ритонавир, лоразепам, зидовудин, антиациди, съдържащи алуминиев/магнезиев хидроксид, фамотидин или флуконазол. Потенциалът за взаимодействие между ефавиренц и други азолови противогъбични продукти, като кетоконазол, не е проучен.

Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при прилагането на емтрицитабин едновременно със ставудин, зидовудин или фамцикловир. Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при прилагането на тенофовир дизопроксил едновременно с емтрицитабин, или рибавирин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал (вж. по-долу и точка 5.3).

При жени, лекувани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, трябва да се избягва забременяване. При жените с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност преди да започнат да приемат ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Контрацепция при мъже и жени

По време на лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил винаги трябва да се използват бариерни контрацептивни методи, в комбинация с други методи на контрацепция (напр. перорални или други хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5).

Поради дългия полуживот на ефавиренц, се препоръчва прилагането на адекватни контрацептивни мерки 12 седмици след прекратяване приема на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Бременност

Ефавиренц

Има седем ретроспективни съобщения съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая (1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития, с употребата на ефавиренц, не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на неефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

При маймуни, третирани с ефавиренц, се наблюдават малформации във фетусите (вж. точка 5.3).

Емтрицитабин и тенофовир дизопроксил

Голям обем данни за бременни жени (за изхода от повече от 1 000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързани с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Кърмене

Доказано е, че ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир се екскретират в кърмата. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Поради това, ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се използва по време на кърмене.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Няма опит при хора за ефекта на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни не показват наличие на вредни ефекти на ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При лечение с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, обаче, има съобщения за замаяност. Ефавиренц може също да причини нарушаване на концентрацията и/или сънливост. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако имат такива симптоми, трябва да избягват да изпълняват потенциално опасни задачи като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Комбинацията от ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил е проучена при 460 пациенти като комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (проучване A1266073) или като продукти, съдържащи отделните компоненти (проучване GS-01-934). Най-общо нежеланите реакции съответстват на реакциите, наблюдавани при предишните проучвания на индивидуалните компоненти. Най-често съобщаваните нежелани реакции, които се считат за възможно или вероятно свързани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациентите, лекувани до 48 седмици в проучване A1266073, са психични нарушения (16%), нарушения на нервната система (13%), и стомашно-чревни нарушения (7%).

Съобщени са тежки кожни реакции, като например синдром на Stevens–Johnson и еритема мултиформе; невропсихични нежелани реакции (включително тежка депресия, смърт вследствие на самоубийство, поведение, на психоза, гърчове); тежки чернодробни събития, панкреатит и лактатна ацидоза (понякога с летален изход).

Има също съобщения за редки реакции на бъбречно нарушение, бъбречна недостатъчност и нечести случаи на проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Fanconi), водеща понякога до костни аномалии (рядко до фрактури). Проследяването на бъбречната функция е препоръчително за пациентите, които приемат ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Преустановяването на терапията с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти с коинфекция с HIV и HBV може да бъде свързано с тежки остри екзацербации на хепатита (вж. точка 4.4).

Прилагането на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клинично изпитване и постмаркетинговия опит за ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и отделните компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при комбинирана антиретровирусна терапия, са изброени в Таблица 2 по-долу по системо-органен клас, честота и компонента(ите) на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, на които се дължи нежеланата реакция. В рамките на всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени според тежестта в низходящ ред. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Нежелани реакции, свързани с употребата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

Възникналите в резултат на лечението нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, съобщени в проучване A1266073 (над 48 седмици; n = 203), които не се свързват с един от отделните компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, включват:

Чести:

- анорексия

Нечести:

- сухота в устата
- несвързан говор
- повишен апетит
- понижено либидо
- миалгия

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, изброени според компонента(ите) на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, на които се дължат нежеланите реакции

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>			
Чести		неутропения	
Нечести		анемия ¹	
<i>Нарушения на имунната система:</i>			
Чести		алергична реакция	
Нечести	свръхчувствителност		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>			
Много чести			хипофосфатемия ²
Чести	хипертриглицеридемия ³	хипергликемия, хипертриглицеридемия	
Нечести	хиперхолестеролемия ³		хипокалиемия ²
Редки			лактатна ацидоза
<i>Психични нарушения:</i>			
Чести	депресия (тежка при 1,6 %) ³ , тревожност ³ , патологични сънища ³ , безсъние ³	патологични сънища, безсъние	

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
Нечести	опит за самоубийство ³ , желание за самоубийство ³ , психоза ³ , мания ³ , параноя ³ , халюцинации ³ , еуфорично настроение ³ , променливо настроение ³ , състояние на обърканост ³ , агресия ³ , кататония ³		
Редки	извършено самоубийство ^{3,4} , делозии ^{3,4} , невроза ^{3,4}		
<i>Нарушения на нервната система:</i>			
Много чести		главоболие	Замаяност
Чести	нарушения на церебеларната координация и равновесието ³ , сънливост (2,0%) ³ , главоболие (5,7%) ³ , нарушено внимание (3,6%) ³ , замаяност (8,5%) ³	замаяност	Главоболие
Нечести	гърчове ³ , амнезия ³ , анормално мислене ³ , атаксия ³ , нарушена координация ³ , възбудимост ³ , тремор		
<i>Нарушения на очите:</i>			
Нечести	замъглено зрение		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>			
Нечести	тинитус, вертиго		
<i>Съдови нарушения:</i>			
Нечести	зачервяване		
<i>Стомашино-чревни нарушения:</i>			
Много чести		диария, гадене	диария, повръщане, гадене
Чести	диария, повръщане, коремна болка, гадене	повишена амилаза, включително повишена панкреасна амилаза, повишена серумна липаза, повръщане, коремна болка, диспепсия	коремна болка, раздуване на корема, метеоризъм
Нечести	панкреатит		панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>			
Чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена гама- глутамилтрансфераза (GGT)	повишена серумна AST и/или повишена серумна ALT, хипербилирубинемия	повишени трансаминази
Нечести	остър хепатит		
Редки	чернодробна недостатъчност ^{3,4}		чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>			

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
Много чести	обрив (умерен до тежък, 11,6%; всички степени, 18%) ³		обрив
Чести	сърбеж	везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна в цвета на кожата (повишена пигментация) ¹	
Нечести	синдром на Stevens– Johnson, еритема мултиформе ³ , тежък обрив (< 1 %)	ангиоедем ⁴	
Редки	фотоалергичен дерматит		ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>			
Много чести		повишена креатинин киназа	
Нечести			рабдомиолиза ² , мускулна слабост ²
Редки			остеомалация (проявяваща се като костна болка и рядко ведеща до фрактури) ^{2,4} , миопатия ²
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>			
Нечести			повишен креатинин, протеинурия, проксимална бъбречна тубулопатия, включително синдром на Fanconi
Редки			бъбречна недостатъчност (остра и хронична), остра тубулна некроза, нефрит (включително остър интерстициален нефрит) ⁴ , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>			
Нечести	гинекомастия		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>			
Много чести			астения
Чести	умора	болка, астения	

1 Анемията е честа реакция, а промяната в цвета на кожата (увеличената пигментация) е много честа реакция при прилагане на емтрицитабин при педиатрични пациенти.

2 Тази нежелана реакция може да настъпи като последица от проксимална бъбречна тубулопатия. При отсъствие на това заболяване, реакцията обикновено не се свързва с тенофовир дизопроксил.

3 За повече подробности вижте точка 4.8. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции.

4 Тази нежелана реакция е установена при постмаркетингово проучване за ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Категорията на честотата е определена от статистическо изчисляване въз основа на общия брой пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични изпитвания (n = 3 969) или с експозиция на емтрицитабин в рандомизирани контролирани клинични изпитвания (n = 1 563) или с експозиция на тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични изпитвания и в разширената програма за достъп (n = 7 319).

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

При клиничните изпитвания на ефавиренц обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват през първите две седмици от започване на лечението с ефавиренц. При повечето пациенти обривът отзвуча при продължаване на лечението с ефавиренц в рамките на един месец. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да се включи отново в лечението при пациенти прекъснали лечението си поради обрив. Препоръчва се използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди при възобновяване на лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Психични симптоми

Пациенти с анамнеза за психични нарушения изглежда имат повишен риск от сериозни психични нежелани реакции, посочени в колоната за ефавиренц на Таблица 2.

Симптоми от страна на нервната система

Симптомите от страна на нервната система са чести при ефавиренц, един от компонентите на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. При клинични контролирани проучвания на ефавиренц симптоми от страна на нервната система с умерена до тежка интензивност се проявиха при 19% (тежки при 2%) от пациентите, като 2% от пациентите преустановиха терапията, поради такива симптоми. Те обикновено се появяват през първите един или два дни от лечението с ефавиренц и най-често отзвучават след първите две до четири седмици. Те могат да се появят по-често, когато ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се приема съпътстващо с храна, вероятно поради повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Прилагането преди лягане подобрява поносимостта на тези симптоми (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност с ефавиренц

Чернодробна недостатъчност при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други определени рискови фактори, съобщени в постмаркетинговия период, са характеризирани понякога с фулминантно развитие, в някои случаи прогресиращо до трансплантация или смърт.

Бъбречно увреждане

Понеже ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да причини бъбречно увреждане, се препоръчва проследяване на бъбречната функция (вж. точки 4.4 и 4.8 Обобщен профил на безопасност). Проксималната бъбречна тубулопатия, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи съпътстващо нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Лактатна ацидоза

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациенти с предразполагащи фактори, като пациенти с тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас С) (вж. точка 4.3) или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунно реактивиране

Инфектирани с HIV пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), могат да развият от възпалителна реакция до асимптоматична или резидуална опортюнистична инфекция. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е много различно и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честота не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за безопасност за деца под 18-годишна възраст. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва при тази популация (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Старческа възраст

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст са с по-голяма вероятност за наличие на понижена чернодробна или бъбречна функция, следователно лечението на пациенти в старческа възраст с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да причини бъбречна токсичност, се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция при всички пациенти с лека степен на бъбречно увреждане, лекувани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Коинфектирани с HIV/HBV или HCV пациенти

При проучването GS-01-934 само ограничен брой пациенти са били коинфектирани с HBV (n = 13) или HCV (n = 26). Профилът на нежеланите реакции на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при пациенти инфектирани едновременно с HIV/HBV или с HIV/HCV е подобен на наблюдавания при пациенти инфектирани с HIV без коинфекция. Както може да се очаква, обаче, при тази група пациенти, повишаване на AST и ALT се наблюдава по-често, отколкото в общата популация, инфектирана с HIV.

Обостряне на хепатита след прекратяване на лечението

При инфектирани с HIV пациенти, коинфектирани с HBV, след прекратяване на лечението може да се появят клинични и лабораторни данни за хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Предозиране

Някои пациенти по невнимание са приели 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Те съобщават за повишаване на симптомите от страна на нервната система. При един пациент е имало неволеви мускулни контракции.

Поведение при предозиране

Ако се получи предозиране, пациентът трябва да бъде проследен за прояви на токсичност (вж. точка 4.8), и при необходимост да се проведе стандартно поддържащо лечение.

Прилагането на активен въглен може да се използва за отстраняване на неабсорбираното количество ефавиренц. Няма специфичен антидот при предозиране с ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е с диализа да бъдат отстранени от кръвта значителни количества.

До 30 % от дозата емтрицитабин и приблизително 10 % от дозата тенофовир могат да бъдат отстранени с хемодиализа. Не е известно доколко емтрицитабин или тенофовир могат да бъдат отстранени с перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации, АТС код: J05AR06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц потиска неконкурентно обратната транскриптаза (ОТ) на HIV-1 и не потиска значимо ОТ на човешкия имунодефицитен вирус-2 (HIV-2) или клетъчните ДНК полимерази (α , β , γ и δ). Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидина. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир, нуклеозид монофосфат (нуклеотиден) аналог на аденозин монофосфат.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчните ензими съответно до емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* проучванията показват, че и емтрицитабин, и тенофовир могат да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно инхибират обратната транскриптаза на HIV-1, което води до прекъсване на ДНК веригата.

Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат са слаби инхибитори на ДНК полимеразата при бозайници и няма данни за токсичност по отношение на митохондриите както *in vitro*, така и *in vivo*.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc-интервала е оценен в открито, контролирано с известен очакван отговор и плацебо-контролирано кръстосано проучване на QT с фиксирана еднократна последователност от 3 периода, с 3 лечения при 58 здрави доброволци, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6 *6/*6 генотип след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни е 2,25 пъти по-висока от средната C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6 *1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължаването на QTc-интервала. Въз основа на връзката концентрация-QTc-интервал, средното удължаване на QTc-интервала и неговата горна граница, при 90% доверителен интервал, са 8,7 ms и 11,3 ms при участниците с генотип CYP2B6*6/*6,

след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни (вж. точка 4.5).

Антивирусна активност *in vitro*

Ефавиренц показва антивирусна активност срещу повечето несвързани с общ В предшественик изолати (подтипове А, АЕ, АГ, С, D, F, G, J и N), но има намалена антивирусна активност срещу група О вируси. Емтрицитабин показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, E, F и G. Тенофовир показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, E, F, G и О. Емтрицитабин и тенофовир, показват щамовоспецифична активност срещу HIV-2 и антивирусна активност срещу HBV.

При комбинирани проучвания, оценяващи *in vitro* антивирусната активност на ефавиренц и емтрицитабин заедно, ефавиренц и тенофовир заедно и емтрицитабин и тенофовир заедно, се наблюдават адитивни до синергични антивирусни ефекти.

Резистентност

Резистентност към ефавиренц може да бъде селектирана *in vitro* и води до единични или множествени субституции на аминокиселини в HIV-1 ОТ, включително L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N е най-често наблюдаваното ОТ субституция във вирусни изолати от пациенти, при които е наблюдаван ребаунд на вирусния товар при клиничните изпитвания с ефавиренц. Наблюдава се също, но по-рядко, и субституция в ОТ позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225, а често само в комбинация с K103N. Профилите на кръстосана резистентност за ефавиренц, невирапин и делавирдин *in vitro* показват, че K103N субституцията води до загуба на чувствителност и към трите ННИОТ.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ННИОТ е малък, поради различните места за свързване върху мишената и механизма на действие. Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е малък, поради участващите различни ензимни мишени.

Резистентност към емтрицитабин или тенофовир е наблюдавана *in vitro*, а също и при някои инфектирани с HIV-1 пациенти поради развитието на M184V или M184I субституция в ОТ при емтрицитабин или K65R субституция в ОТ при тенофовир. Резистентните на емтрицитабин вируси с M184V/I мутация са с кръстосана резистентност към ламивудин, но запазват чувствителността си към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Мутацията K65R може да се селектира и с абакавир или диданозин, като води до намалена чувствителност към тези средства плюс ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с HIV-1 с K65R мутация. Както K65R така и M184V/I мутацията запазват пълна чувствителност към ефавиренц. Освен това, K70E субституция в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниско ниво на намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир.

Пациенти с HIV-1 с три или повече свързани с тимидинов аналог мутации (ТАМ), които включват или M41L, или L210W субституция в ОТ показват намалена чувствителност към тенофовир дизопроксил.

In vivo резистентност (пациенти, нелекувани с антиретровирусна терапия):

При отворено рандомизирано клинично проучване с продължителност 144 седмици (GS-01-934) при нелекувани дотогава с антиретровирусни средства пациенти, при което ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се използват самостоятелно (или като ефавиренц и комбинация с фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в периода от седмица 96 до седмица 144), е направено генотипизиране на плазмени HIV-1 изолати от всички пациенти с потвърдена HIV РНК > 400 копия/ml през 144 седмица или при по-ранно прекратяване на лечението (вж. точка *Клиничен опит*). Към седмица 144:

- Мутацията M184V/I се е развила при 2/19 (10,5%) анализирани изолата от пациенти в

групата ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил и при 10/29 (34,5%) анализирани изолата от пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + ламивудин/зидовудин (p-стойност < 0,05, точен тест на Fisher, при който са сравнени всички пациенти от групата, получаваща емтрицитабин + тенофовир дизопроксил, с групата, лекувана с ламивудин/зидовудин).

- Нито един от анализираните вируси не съдържа мутацията K65R или K70E.
- Генотипната резистентност към ефавиренц, и предимно мутацията K103N, се е развила при вирусите при 13/19 (68%) пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил, и при вирусите от 21/29 (72%) пациенти от групата, лекувана с ефавиренц + ламивудин/зидовудин. Кратко описание на появата на мутации на резистентност е дадено в таблица 3.

Таблица 3: Развитие на резистентността в изпитване GS-01-934 през 144 седмица

	Ефавиренц+ емтрицитабин+ тенофовир дизопроксил (N = 244)	Ефавиренц+ламивуди н/зидовудин (N = 243)
Анализ на резистентността през 144 седмица	19	31
Генотипове по време на терапията	19 (100 %)	29 (100 %)
Резистентност към ефавиренц 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
TAMs ²	0	2 (7 %)
* p-стойност < 0,05, точен тест на Fisher, сравняващ групата на ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дизопроксил с групата на ефавиренц + ламивудин/зидовудин при всички пациенти.		
¹ Други мутации за резистентност към ефавиренц, включващи A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1), и M230L (n = 1).		
² Мутации, свързани с тимидинов аналог, включващи D67N (n = 1) и K70R (n = 1).		

В отвореното продължение на проучване GS-01-934, където пациентите получават ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на гладно, са наблюдавани 3 допълнителни случая на резистентност. И 3-мата участници са получили комбинация с фиксирани дози ламивудин и зидовудин и ефавиренц за 144 седмици, след което са преминали на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Двама участници с потвърден вирусологичен рибандунд развиват резистентност към ННИОТ, свързана със замествания вследствие на ефавиренц включващи K103N, V106V/I/M и Y188Y/C замествания в обратната транскриптаза на седмица 240 (96 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) и седмица 204 (60 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил). Трети участник предварително е имал резистентност към ННИОТ, свързана със замествания вследствие на ефавиренц и M184V заместване в обратната траскриптаза, свързано с резистентност вследствие на емтрицитабин при включване във фазата на продължение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, като е показал субоптимален вирусологичен отговор и е развил замествания K65K/R, S68N и K70K/E, свързани с NRTI резистентност на седмица 180 (36 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил).

Моля, вижте кратката характеристика на продукта на отделните компоненти за допълнителна информация относно *in vivo* резистентността към тези лекарствени продукти.

Клинична ефикасност и безопасност

При 144-седмично отворено рандомизирано клинично изпитване (GS-01-934), при което не провеждали антиретровирусно лечение HIV-1 инфектирани пациенти получават или един път дневно схема с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил или комбинация с фиксирани дози ламивудин и зидовудин, прилагана два пъти дневно и ефавиренц един път дневно (моля, вижте кратката характеристика на продукта емтрицитабин/тенофовир дизопроксил). Пациентите, които завършат 144-те седмици лечение в която и да е от двете групи на лечение при проучване GS-01-934, получават възможността да продължат в отворената удължена фаза на проучването с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на гладно. Има данни от 286 пациенти, които са преминали към ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил: 160 преди това са получавали ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, а 126 преди това са получавали ламивудин/зидовудин и ефавиренц. Висока честота на вирусологично потискане се поддържа от участници и в двете начални групи, които са получили ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил във фазата на открито продължение на проучването. След 96 седмици лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, плазмените концентрации на HIV-1 РНК остават < 50 копия/ml при 82% от пациентите и < 400 копия/ml при 85% от пациентите (intention to treat analysis (ITT), липсващ=неуспешен).

Проучването A1266073 е 48-седмично отворено рандомизирано клинично изпитване при HIV инфектирани пациенти, което сравнява ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил спрямо антиретровирусно лечение, състоящо се от поне два нуклеозидни или нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (НИОТ) с протеазен инхибитор или не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза; но не схема, включваща всички компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил). Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се прилага на празен стомах (вж. точка 4.2). Пациентите никога не са имали вирусологичен неуспех при минало антиретровирусно лечение, нямат известни HIV-1 мутации, придаващи резистентност към някоя от трите съставки на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и на изходно ниво са вирусологично потиснати от най-малко три месеца. Пациентите или са преминали на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (N = 203) или са продължили своята първоначална схема на антиретровирусна терапия (N = 97). Данни от четиридесет и осем седмици показват, че при пациенти, които са рандомизирани да преминат на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, се поддържат високи нива на вирусологично потискане, сравними с тези при първоначалната лечебна схема (вж. Таблица 4).

Таблица 4: Данни за 48-седмична ефикасност от проучване A1266073, при което ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е прилагана при вирусологично потискани пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия

	Група на лечение		
Крайна точка	ефавиренц/емтрицитабин/тен офовир дизопроксил (N = 203) n/N (%)	Останали на първоначал ната схема на лечение (N = 97)	Разлика между ефавиренц/емтрицитабин/теноф овир дизопроксил и първоначалната схема на лечение (95 % CI)
	Пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,8 %	8,9 % (-7,7 % до 25,6 %)
M=Изключени	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % до 6,7 %)
M=Отпаднали	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % до 9,3 %)
Модифициран LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % до 2,7 %)
	Пациенти с HIV-1 РНК < 200 копия/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % до 2,2 %)

М=Изключени	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % до 4,2 %)
М=Отпаднали	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % до 7,9 %)

FVR (KM): Теоретичен вирусологичен отговор, оценен по метода на Kaplan Meier (KM)

М: Липсващи

Модифициран LOCF: Post-hoc анализ, при който пациентите с вирусологичен неуспех или прекратяване поради нежелани събития са третиран като отпаднали; за другите отпаднали се прилага методът LOCF (последно наблюдение прехвърлено).

Когато двете подгрупи се анализират поотделно, степента на повлияване при подгрупата с предхождащо ПИ-лечение е числено по-ниска при пациенти, преминали на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил [92,4 % срещу 94,0 % за PVR (анализ за чувствителност) съответно за ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и SBR пациентите; разлика (95 %CI) от -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %). В подгрупата, с предхождащо ННИОТ-лечение, степента на повлияване е 98,9 % срещу 97,4 % съответно за ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и SBR пациентите; разлика (95 %CI) от 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %)].

Подобна тенденция е наблюдавана при анализ на подгрупа лекувани пациенти с изходна стойност HIV-1 RNA < 75 копия/ml при ретроспективно кохортно проучване (данни, събирани в продължение на 20 месеца, вж. Таблица 5).

Таблица 5: Поддържане на теоретичен вирусологичен отговор (по Kaplan Meier % (стандартна грешка) [95% CI] на 48^{ма} седмица при лекувани пациенти с изходна стойност HIV-1 RNA < 75 копия/ml, които са преминали на лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил според вида на предишната антиретровирусна схема (Kaiser Permanente база данни с пациенти)

Предишна схема ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил компоненти (N=299)	Предишна схема ННИОТ-базирана (N=104)	Предишна схема PI-базирана (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%]

В момента няма налични данни от клинични изпитвания с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при непровеждали лечение пациенти или многократно лекувани преди това пациенти. Няма клиничен опит с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти, които са имали вирусологичен неуспех при провеждане на схема на лечение с антиретровирусен продукт от първа линия или в комбинация с други антиретровирусни средства.

Пациенти с коинфекция с HIV и HBV

Ограниченият клиничен опит с пациенти с коинфекция с HIV и HBV показва, че лечението с емтрицитабин или тенофовир дизопроксил при комбинирано антиретровирусно лечение за контролиране на HIV инфекцията води също до намаление на HBV ДНК (съответно 3 log₁₀ намаление или 4 до 5 log₁₀ намаление) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 18 години не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Отделните лекарствени форми на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил са използвани за определяне на фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир

дизопроксил, прилагани поотделно при HIV инфектирани пациенти. Биеквивалентността на една филмирана таблетка ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с една филмирана таблетка ефавиренц 600 mg плюс една твърда капсула емтрицитабин 200 mg плюс една филмирана таблетка тенофовир дизопроксил 245 mg прилагани заедно, е определена след прилагане на единична доза на гладно при здрави доброволци в проучване GS-US-177-0105 (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Обобщени фармакокинетични данни от проучване GS-US-177-0105

Параметри	Ефавиренц (n = 45)			Емтрицитабин (n = 45)			Тенофовир дизопроксил (n = 45)		
	Проба	Референт	GMR (%) (90 % CI)	Проба	Референт	GMR (%) (90 % CI)	Проба	Референт	GMR (%) (90 % CI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28 , 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02 , 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64 , 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125 623, 6 (25,7)	132 795, 7 (27,0)	95,84 (90,73 , 101,23)	10 682, 6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90 , 101,16)	1 948, 8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02 , 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074, 9 (33,1)	155 518, 6 (34,6)	95,87 (89,63 , 102,55)	10 854, 9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86 , 101,16)	2 314, 0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22 , 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Проба: единична доза от комбинирана таблетка с фиксирани дози, приета на гладно.

Референт: единична доза от 600 mg ефавиренц таблетка, 200 mg емтрицитабин капсула и 245 mg тенофовир дизопроксил таблетка, приети на гладно.

Стойностите за Проба и Референт са средни (% коефициент на вариация)

GMR: средно геометрично съотношение на най-малките квадрати, CI = доверителен интервал

Абсорбция

При инфектирани с HIV пациенти, пикови плазмени концентрации на ефавиренц се постигат за 5 часа, а стационарни концентрации се достигат за 6 до 7 дни. При 35 пациенти, получавали ефавиренц 600 mg един път дневно, стационарни пикови концентрация (C_{max}) е 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [средна ± стандартно отклонение (S.D.) (коефициент на вариация (% CV))], C_{min} в стационарно състояние е 5,6 ± 3,2 μM (57 %), а AUC е 184 ± 73 μM·h (40 %).

Емтрицитабин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, отчетени 1 до 2 часа след прилагане на дозата. При многократно приложение на перорална доза емтрицитабин на 20 пациенти, инфектирани с HIV, C_{max} в стационарно състояние е 1,8 ± 0,7 μg/ml (средна ± S.D.) (39 %CV), C_{min} в стационарно състояние е 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %) и AUC е 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31 %) за 24 часов интервал на дозиране.

След перорално приложение на единична доза 245 mg тенофовир дизопроксил на инфектирани с HIV-1 пациенти на гладно, максимални концентрации тенофовир се постигат в рамките на един час, като стойностите на C_{max} и AUC (средна ± S.D.) (% CV) са съответно 296 ± 90 ng/ml (30 %) и 2 287 ± 685 ng·h/ml (30 %). Пероралната бионаличност на тенофовир от тенофовир дизопроксил при пациенти на гладно е приблизително 25 %.

Ефект на храната

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е оценявана при наличие на храна.

Приложението на ефавиренц капсули с богата на мазнини храна повишава средната AUC и C_{max} на ефавиренц съответно с 28 % и 79 %, в сравнение с прилагането на гладно. В сравнение с прилагането на гладно, прилагането на тенофовир дизопроксил и емтрицитабин в комбинация с богата на мазнини храна или лека храна, повишава средната AUC на тенофовир съответно с 43,6% и 40,5% и на C_{max} с 16% и 13,5%, без да повлияват експозицията на емтрицитабин.

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се препоръчва за приложение на гладно, тъй като храната може да удължи експозицията на ефавиренц и може да доведе до повишаване честотата на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 4.8). Очаква се експозицията на тенофовир (AUC) да бъде приблизително 30% по-ниска при приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на гладно в сравнение с отделния компонент тенофовир дизопроксил приложен с храна (вж. точка 5.1).

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен (> 99 %) с човешките плазмени протеини, предимно албумин.

In vitro свързването при емтрицитабин с човешките плазмени протеини е < 4 % и не зависи от концентрации в диапазона от 0,02 до 200 µg/ml. След интравенозно приложение обемът на разпределение на емтрицитабин е приблизително 1,4 l/kg. След перорално приложение емтрицитабин има висока степен на разпределение в организма. Средното съотношение на концентрациите плазма/кръв е приблизително 1,0, а средното съотношение семенна течност/плазма е приблизително 4,0.

In vitro свързването на тенофовир с човешки плазмени или серумни протеини е съответно < 0,7 % и 7,2 %, при концентрация на тенофовир в диапазона от 0,01 до 25 µg/ml. След интравенозно приложение обемът на разпределение на тенофовир е приблизително 800 ml/kg. След перорално приложение, тенофовир има висока степен на разпределение в организма.

Биотрансформация

Проучванията при хора и *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че ефавиренц основно се метаболизира от CYP до хидроксилирани метаболити с последващо глюкурониране на тези хидроксилирани метаболити. Тези метаболити са по същество неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2B6 са основните изоензими, отговорни за метаболизма на ефавиренц и, че той потиска CYP изоензимите 2C9, 2C19 и 3A4. Проучванията *in vitro* показват, че ефавиренц не потиска CYP2E1 и потиска CYP2D6 и CYP1A2 само в концентрации, много по-високи от постиганите в клинични условия.

Плазмената експозиция на ефавиренц може да бъде увеличена при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на CYP2B6 изоензима. Клиничното значение на подобна връзка не е известно; обаче, потенциалът за повишена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани събития може да бъде изключен.

Установено е, че ефавиренц индуцира CYP3A4 и CYP2B6, което води до индуцирането на собствения метаболизъм, който може при някои пациенти да бъде клинично значим. При неинфектирани доброволци, многократното прилагане на 200 до 400 mg дневно за 10 дни води до по-ниско от очакваното кумулиране (22 до 42 % по-ниско) и по-кратък терминален полуживот от 40 до 55 часа (време на полуживот при единична доза 52 до 76 часа). Доказано е, че ефавиренц индуцира и UGT1A1. Експозициите на ралтегравир (UGT1A1 субстрат) са редуцирани в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 1). Макар че данните *in vitro*

предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения едновременно за повишени и намалени експозиции на субстрати на тези ензими, когато са прилагани заедно с ефавиренц *in vivo*. Нетният ефект от едновременното приложение не е ясен.

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидиране на тиоловата група до образуване на 3'-сулфоксид диастереомери (приблизително 9 % от дозата) и конюгация с глюкуронова киселина до образуване на 2'-О-глюкуронид (приблизително 4 % от дозата). *In vitro* проучванията потвърждават, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати на CYP ензимите. Нито емтрицитабин, нито тенофовир потискат *in vitro* лекарствен метаболизъм, медиран от някой от основните човешки CYP изоформи, участващи в лекарствената биотрансформация. Освен това, емтрицитабин не потиска уридин 5'-дифосфоглюкуронил трансферазата – ензимът, отговорен за глюкуронирането.

Елиминиране

Ефавиренц има относително дълъг полуживот, най-малко 52 часа след единична доза (вж. също информацията от изпитването за биоеквивалентност, описано по-горе) и 40 до 55 часа след многократно прилагане. Приблизително 14 до 34 % от радиоактивно маркирана доза ефавиренц се възстановява в урината и под 1 % от дозата се екскретира в урината като непроменен ефавиренц.

След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа. Емтрицитабин се екскретира основно през бъбреците, с пълно възстановяване на дозата в урината (приблизително 86 %) и фецеса (приблизително 14 %). Тринадесет процента от дозата емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min.

След перорално приложение, елиминационният полуживот на тенофовир е приблизително 12 до 18 часа. Тенофовир се екскретира основно през бъбреците както чрез филтрация, така и чрез активна тубулна секреция, като приблизително 70 до 80 % от дозата се екскретира непроменена в урината след интравенозно приложение. Привидният клирънсът на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс е определен на приблизително 210 ml/min, което надвишава скоростта на гломерулна филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция има съществена роля в елиминирането на тенофовир.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир при пациенти в старческа възраст (възраст над 65 години).

Пол

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир при мъже и жени е сходна. Ограничени данни предполагат, че жените може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към ефавиренц.

Етническа принадлежност

Ограничени данни предполагат, че пациентите от Азия и Тихоокеанския регион може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към ефавиренц.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при кърмачета и деца на възраст под 18 години (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил след едновременно

приложение на отделните лекарствени форми или като ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при HIV инфектирани пациенти с бъбречно увреждане.

Определени са фармакокинетичните параметри след приложение на единични дози от отделните лекарствени продукти с емтрицитабин 200 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg на неинфектирани с HIV пациенти с различна степен на бъбречно увреждане. Степента на бъбречното увреждане е определена по изходния креатининов клирънс (нормална бъбречна функция при креатининов клирънс > 80 ml/min; леко увреждане при креатининов клирънс = 50 до 79 ml/min; умерено увреждане при креатининов клирънс = 30 до 49 ml/min и тежко увреждане при креатининов клирънс = 10 до 29 ml/min).

Средната (% CV) експозиция на емтрицитабин се повишава от 12 µg•h/ml (25 %) при индивиди с нормална бъбречна функция до 20 µg•h/ml (6 %), 25 µg•h/ml (23 %) и 34 µg•h/ml (6 %) при пациенти със съответно леко, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

Средната (% CV) експозиция на тенофовир се повишава от 2 185 ng•h/ml (12 %) при пациенти с нормална бъбречна функция до 3 064 ng•h/ml (30 %), 6 009 ng•h/ml (42 %) и 15 985 ng•h/ml (45 %) при пациенти със съответно леко, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

При пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) налагащо хемодиализа, лекарствената експозиция в периода между отделните диализи се повишава значимо за 72 часа до 53 µg•h/ml (19 %) при емтрицитабин, и за 48 часа до 42 857 ng•h/ml (29 %) при тенофовир.

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане. Същевременно, под 1 % от дозата ефавиренц се екскретира непроменена в урината, така че вероятно ефектът от бъбречното увреждане върху експозицията на ефавиренц ще бъде минимален.

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане се налага корекция на интервала на прилагане на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при инфектирани с HIV пациенти с чернодробно увреждане. Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. В едно проучване с приложена единична доза ефавиренц полуживотът се удвоява при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас С), което показва потенциал за много по-висока степен на кумулиране. Проучване с многократно приложение на ефавиренц не показва никакъв значителен ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (СРТ, Клас А), в сравнение с контролните групи. Няма достатъчно данни, за да се установи дали умерено или тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас В или С) има някакво влияние върху фармакокинетиката на ефавиренц.

Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при неинфектирани с HBV пациенти и с различна степен на чернодробна недостатъчност. Като цяло, фармакокинетиката на емтрицитабин при инфектирани с HBV пациенти е подобна на тази при здрави индивиди и при инфектирани с HIV пациенти.

Единична доза 245 mg тенофовир дизопроксил е приложена на неинфектирани с HIV пациенти с различна степен на чернодробно увреждане, дефинирано по СРТ класификацията. Фармакокинетиката на тенофовир не се променя значително при пациенти с чернодробно увреждане, което предполага, че при тях не се налага корекция на дозата прилаган тенофовир дизопроксил.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефавиренц

Неклиничните фармакологични изпитвания за безопасност на ефавиренц не показват особен риск за хора. При проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана билиарна хиперплазия при дългоопашати макаци, получавали ефавиренц ≥ 1 година в доза, водеща до средни стойности на AUC приблизително 2 пъти по-високи от тези при хора, получавали препоръчителната доза. При спиране на дозирането билиарната хиперплазия претърпява обратно развитие. При плъхове е наблюдавана билиарна фиброза. Непостоянни гърчове са наблюдавани при някои маймуни, получавали ефавиренц ≥ 1 година, в доза, водеща до плазмени стойности за AUC 4 до 13 пъти по-високи от наблюдаваните при хора, получавали препоръчителната доза.

Ефавиренц не е мутагенен или кластогенен при конвенционалните тестове за генотоксичност. Проучванията за канцерогенност показват повишена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Механизмът на туморообразуването и потенциалното значение за хора не са известни. Проучванията за канцерогенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са отрицателни.

Проучванията за репродуктивна токсичност показват повишена фетална резорбция при плъхове. Не са наблюдавани малформации при фетуси на плъхове и зайци, третирани с ефавиренц. В същото време са наблюдавани малформации при 3 от 20 фетуси/новородени на дългоопашати макаци, третирани с ефавиренц, получили дози, водещи до плазмени концентрации на ефавиренц подобни на тези при хора. При един фетус са наблюдавани аненцефалия и унилатерална анофталмия с вторично уголемяване на езика. При друг е наблюдавана микроофталмия и при трети несраснало небце.

Емтрицитабин

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Тенофовир дизопроксил

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност на тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора. Находките от изпитвания за токсичност при многократно прилагане на плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция по-високи или равни на нивата на клинична експозиция и при възможна връзка с клиничното приложение, включват токсичност за бъбреците и костите и понижена серумна концентрация на фосфатите. Токсичността за костите се диагностицира като остеоомалация (маймуни) и намалена костна минерална плътност (BMD) (плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се наблюдава при експозиция ≥ 5 пъти в сравнение с тази при педиатрични и възрастни пациенти; токсичност за костите се наблюдава при инфектирани ювенилни маймуни при много висока експозиция след подкожно приложение (≥ 40 пъти в сравнение с експозицията при пациенти). Резултатите от проучвания върху маймуни и плъхове показват наличието на свързано с веществото понижаване на чревната абсорбция на фосфати, с потенциално вторично понижаване на BMD.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* тест с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати в един от щамовете, използван в теста на Ames и слабо положителни резултати при тест за оценка на непрограмиран ДНК-синтез (unscheduled DNA synthesis, UDS) върху първични хепатоцити от плъхове. Той обаче е отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки показват само малка честота на дуоденални тумори при изключително високи дози при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. В същото време тенофовир дизопроксил понижава жизнения индекс и теглото на малките при проучвания за пери- и постнаталната токсичност с токсични за майката дози.

Комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил

Проучванията за генотоксичност и за токсичност след многократно прилагане с продължителност един месец или по-малко с комбинация от тези два компонента не установяват обостряне на токсикологичните ефекти в сравнение с проучванията с отделните компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микrokристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Натриев лаурилсулфат
Кроскармелоза натрий
Железен оксид, червен (E172)
Магнезиев стеарат
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)
Макрогол 3350
Титанов диоксид (E171)
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след първо отваряне: 2 месеца, ако се съхранява в оригиналната опаковка при температура под 25°C.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца, защитетна от отваряне полипропиленова запушалка, с добавен сушител силикагел.

Опаковки: 30 филмирани таблетки и 90 (3 x 30) филмирани таблетки (3 бутилки по 30 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1263/001 30 филмирани таблетки

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 февруари 2018

Дата на последно подновяване: 7 ноември 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Словения

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като сукцинат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 2 месеца, ако не се съхранява над 25°C.

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИТЕ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1263/001 30 филмирани таблетки

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТИ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като сукцинат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 2 месеца, ако не се съхранява над 25°C.

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИТЕ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

(efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka
3. Как да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka и за какво се използва

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka съдържа три активни съставки, използвани за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ):

- Ефавиренц е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ)
- Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)
- Тенофовир е нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)

Всяка една от активните съставки, познати и като антиретровирусни лекарства, действа чрез потискане активността на ензима (обратна транскриптаза), който е необходим за размножаването на вируса.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka е за лечение на инфекции с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) при възрастни на и над 18 години, които преди това са били лекувани с други антиретровирусни лекарства и тяхната ХИВ-1 инфекция е под контрол за най-малко три месеца. Пациентите не трябва да са имали неуспех при предишно лечение за ХИВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

- ако сте алергични към ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- ако имате нарушение на сърцето, като например абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT-интервала, който Ви поставя във висок риск от тежки сърдечни ритъмни проблеми (камерна тахикардия тип „тирбушон“).**
- ако някой от Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) е починал внезапно поради сърдечен проблем или има сърдечни проблеми по рождение.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високо или ниско ниво на електролити като калий или магнезий в кръвта.
- **ако в момента приемате** някое от следните лекарства (вижте също „Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka“):
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на сенна хрема или други алергии)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечни заболявания)
 - **пизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **елбасвир/гразопревир** (използвани за лечение на хепатит С)
 - **алкалоиди на моравото рогче** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - **мидазолам или триазолам** (използвани да помагат при безсъние)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използвани за лечение на определени психически състояния)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (растителен препарат, използван против депресия и безпокойство)
 - **вориконазол** (използван за лечение гъбични инфекции)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуорохинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **определени антималярийни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на пристрастяване към опиати)

→ **Ако приемате някоя от тези лекарства, уведомете Вашия лекар незабавно.** Приемането на тези лекарства заедно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka може да причини сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции или да попречи на правилното действие на тези лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

- Това лекарство не лекува напълно ХИВ инфекцията. Докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka все още можете да развиете инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.
- Докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka трябва да останете под лекарско наблюдение.
- **Трябва да кажете на Вашия лекар:**
 - **ако приемате други лекарства**, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka не трябва да се приема

едновременно с никое от тези лекарства.

- **ако имате или сте имали бъбречно заболяване** или ако изследванията показват проблеми с бъбреците Ви. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka не се препоръчва, ако имате умерено до тежко бъбречно заболяване.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka може да засегне бъбреците. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на бъбречната функция. Вашият лекар също така може да назначи кръвни изследвания по време на лечението за проследяване състоянието на Вашите бъбреци.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka обикновено не се приема с други лекарства, които могат да увредят бъбреците (вижте *Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka*). Ако това не може да се избегне, Вашият лекар трябва да контролира състоянието на бъбречната Ви функция веднъж седмично.

- **ако имате нарушение на сърцето, като абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**
- **Ако имате или в миналото сте имали психично заболяване**, включително депресия или злоупотреба с алкохол и наркотици. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).
- **ако имате или в миналото сте имали гърчове (припадъци или пристъпи)** или ако сте били лекувани с противогърчови лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на противогърчовото лекарство в кръвта Ви, за да бъде сигурен, че то не е повлияно при едновременен прием с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka. Вашият лекар може да Ви предпише друго противогърчово лекарство.
- **ако имате или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хроничен активен хепатит.** Пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирани антиретровирусни лекарства, са по-заплашени от тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери колко добре функционира черният Ви дроб или може да смени лечението Ви с друго лекарство. **Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, ако имате тежко чернодробно заболяване** (вижте по-горе в точка 2, *Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka*).
- ако имате хепатит В инфекция, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата схема на лечение за Вас. Тенофовир дизопроксил и емтрицитабин, две от активните съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, показват известно действие срещу вируса на хепатит В, въпреки че емтрицитабин не е одобрен за лечение на инфекция с хепатит В. Симптомите на Вашия хепатит може да се влошат след прекъсване приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka. Тогава Вашият лекар може да Ви назначи редовни кръвни изследвания, за да проверява колко добре функционира черният Ви дроб (вижте точка 3, *Ако преустановите приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka*).
- независимо от това дали имате или сте имали чернодробно заболяване, Вашият лекар ще предвиди редовни кръвни изследвания, за да проверява как функционира черният Ви дроб.

- **ако сте над 65 години.** Няма проучвания при достатъчен брой пациенти над 65 годишна възраст. Ако сте над 65 години и Ви е предписан Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно.
- **След като започнете приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, внимавайте за:**
 - **признаци като замаяност, трудно заспиване, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани лекарствени реакции може да се проявяват през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отшумяват след първите 2 до 4 седмици.
 - **признаци като кожен обрив.** Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka може да причини обриви. Ако забележите признаци на тежък обрив с мехури и висока температура, спрете приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka и незабавно уведомете лекаря си. Ако имате обрив, докато вземате друг ННИОТ, може да сте изложени на по-голям риск от обрив при прием на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka.
 - **признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и опортюнистична инфекция в миналото, може да се появят симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечение. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунните реакции на организма, позволяващи му да се бори с инфекциите, които може да съществуват без видими симптоми. Ако забележите симптоми на инфекция, моля уведомете Вашия лекар незабавно.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здрава тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост, започваща в дланите и ходилата и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (загиване на костната тъкан, причинено от загуба на кръвоснабдяване на костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, повишеният индекс на телесна маса и други може да бъдат някои от множеството рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са ставна скованост и болки (особено в бедрото, коляното и рамото) и затруднения в движението. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

Проблеми с костите (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до счупвания)) може също да се проявят поради увреждане на бъбречните тубулни клетки (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразената костна загуба е наблюдавана в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и

риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако страдате от остеопороза. Пациентите с остеопороза са изложени на по-висок риск от счупвания.

Деца и юноши

- **Не давайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka на деца и юноши** под 18-годишна възраст. Употребата на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka при деца и юноши не е проучена.

Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

Не трябва да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka заедно с определени лекарства. Те са описани в *Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka*, в началото на точка 2. Те включват някои често използвани лекарства и някои растителни лекарства (включително жълт кантарион), които могат да причинят сериозни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Освен това, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka не трябва да се приема заедно с други лекарства, съдържащи ефавиренц (освен ако не е препоръчано от Вашия лекар), емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви. Някои примери включват:

- аминокликозиди, ванкомицин (лекарства при бактериални инфекции)
- фоскарнет, ганцикловир, цидофовир (лекарства при вирусни инфекции)
- амфотерицин В, пентамидин (лекарства при гъбични инфекции)
- интерлевкин-2 (за лечение на рак)
- нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на болки в костите и мускулите)

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати, като екстракти от гинко билоба. В резултат на това може да се повлияе количеството Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka или други лекарства в кръвта Ви. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши някои от нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви или да провери нивата на лекарствата в кръвта Ви. **Важно е да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Лекарства, съдържащи диданозин (при ХИВ инфекции):** Приемът на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka с други антивирусни лекарства, съдържащи диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и да намали броя на CD4 клетките. Наблюдавани са редки случаи на възпаление на панкреаса и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), които понякога завършват със смърт, при едновременен прием на лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли евентуалното Ви лечение с лекарства, съдържащи тенофовир и диданозин.
- **Други лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция:** Следните протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир или атазанавир, усилен с ритонавир, или саквинавир. Вашият лекар може да Ви предпише алтернативно лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори. Кажете също на Вашия лекар, ако приемате маравирок.

- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С:** елбасвир/гразопревир, глеапревир/пибрентасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир
- **Лекарства, използвани за понижаване на липидите в кръвта (също наречени статини):** Аторвастатин, правастатин, симвастатин.
Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка може да понижи нивата на статини в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивата Ви на холестерол и ще реши дали да промени дозата на Вашия статин, ако това е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (противогърчови):** Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка може да понижи нивата на противогърчовите средства в кръвта Ви. Карбамазепин може да понижи нивата на ефавиренц – една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка - в кръвта Ви. Вашият лекар трябва да реши дали да Ви предпише друг противогърчов продукт.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции,** включително туберкулоза и микобактериум авиум комплекс, свързан със СПИН: Кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Може да се наложи Вашият лекар да реши дали да промени дозата Ви или да Ви предпише друг антибиотик. Освен това, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза ефавиренц за лечение на Вашата ХИВ инфекция.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични лекарства):** Итраконазол или позаконазол. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка може да понижи количеството итраконазол или позаконазол в кръвта Ви. Вашият лекар може да реши да Ви предпише друг противогъбичен препарат.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:** атовахон/прогуанил или артемистер/лумефантрин. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка може да намали количеството атовахон/прогуанил или артемистер/лумефантрин в кръвта Ви.
- **Хормонални контрацептиви, като например противозачатъчни хапчета, инжекционен контрацептив (например, Депо-Провера), или контрацептивен имплантат (например, Импланон):** Трябва да използвате също надежден бариерен метод за контрацепция (вижте *Бременност и кърмене*).
Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка може да е причина хормоналните контрацептиви да нямат ефект. Наблюдавани са бременности при жени, които са приемали ефавиренц, компонент на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка, докато са използвали контрацептивен имплантат, въпреки че не е било установено, че терапия с ефавиренц е причина противозачатъчните да няма ефект.
- **Празиквантел** - лекарство, използвано за лечение на инфекции с паразитни червеи.
- **Сертралин** - лекарство, използвано за лечение на депресия. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви сертралин.
- **Метамизол** - лекарство, използвано за лечение на болка и повишена температура
- **Бупропион**, лекарство, използвано за лечение на депресия или за спиране на тютюнопушенето, тъй като може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви бупропион.
- **Дилтиазем или сходни лекарства (наречени блокери на калциевите канали):** Когато започнете прием на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви блокери на калциевите канали.
- **Лекарства използвани за предотвратяване на реакцията на отхвърляне на трансплантиран орган, (наричани още имunosупресори)** като циклоспорин, такролимус или сиролимус. Когато започвате или спирате приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка, Вашият лекар ще проследява внимателно плазмените концентрации на имunosупресора, като може да се наложи да коригира дозата му.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване съсирването на кръвта): Може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от гинко билоба** (растителен препарат)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените не трябва да забременяват по време на лечение с

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да си направите тест за бременност, за да е сигурно, че не сте бременна, преди започване на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka.

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, трябва да използвате надеждна форма на бариерна контрацепция (например презерватив) заедно с други методи за контрацепция, включително перорални (хапчета) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекции). Ефавиренц – една от активните съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka може да остане в кръвта Ви известно време след спиране на лечението. Поради тази причина трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като горе споменатите, 12 седмици след като сте спрели да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka.

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременеете. Ако сте бременна, трябва да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka само, ако Вие и Вашият лекар решите, че това е крайно необходимо.

Наблюдавани са сериозни вродени дефекти при неродени животни и бебета на жени, лекувани с ефавиренц по време на бременност.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Ако по време на бременността сте приемали Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Не кърмете по време на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka. Както ХИВ, така и съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka може да преминат в кърмата и да причинят сериозна вреда на Вашето бебе.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka може да предизвика замаяност, нарушена концентрация и сънливост. Ако почувствате ефект от лекарството не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

Една таблетка всеки ден, приета през устата. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka трябва да се приема на празен стомах (обикновено определено като 1 час преди или 2 часа след хранене), за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяност, сънливост) по-малко неприятни. Гълтайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka цяла с вода.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka трябва да се приема всеки ден.

Ако Вашият лекар реши да спре една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka, може да Ви бъде предписан ефавиренц, емтрицитабин и/или тенофовир дизопроксил поотделно или заедно с други лекарства за лечение на Вашата ХИВ инфекция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka

Ако случайно сте приели повече таблетки Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka, може да сте с повишен риск за поява на възможни нежелани реакции от това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Свържете се с Вашия лекар или най-близкото отделение за спешна медицинска помощ за съвет. Носете бутилката от таблетките с Вас, за да можете лесно да опишете какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka

Важно е да не пропускате доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka.

Ако пропуснете доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka до 12 часа от обичайното време за прием, вземете я възможно най-скоро и приемете следващата си доза в обичайното време.

Ако е почти време за следващата Ви доза (по-малко от 12 часа), не вземайте пропуснатата доза. Изчакайте и вземете следващата доза в обичайния час. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете таблетката (до 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka), трябва да вземете друга таблетка. Не чакайте времето за прием на следващата доза. Не е необходимо да вземате друга таблетка, ако започнете да провърщате, след като е изминал повече от 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka.

Ако сте спрели приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka

Не спирайте приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka, без да говорите с Вашия лекар. Спирането на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka може сериозно да повлияе на Вашия отговор към бъдещо лечение. Ако приемът на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka е спрял, говорете с лекаря си преди отново да започнете да приемате таблетки Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka. Вашият лекар може да реши да Ви предпише отделни съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka, ако имате проблеми или се нуждаете от корекция на дозата.

Когато количеството Ви от Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил K₇ka започнат да намаляват, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй

като количеството на вируса може да започне да се увеличава, ако лекарството се спре дори за кратък период от време. Вирусът може да стане по-труден за лечение.

Ако имате едновременно ХИВ инфекция и хепатит В е особено важно да не спирате лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка без първо да сте разговаряли с Вашия лекар. Кръвните изследвания или симптомите при някои пациенти показват влошаване на хепатита след спиране на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил (две от трите съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка). Ако се прекрати лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Кгка, Вашият лекар може да препоръча да възобновите лечението за хепатит В. Четири месеца след спиране на лечението може да се наложи да Ви се правят кръвни изследвания за оценка на функцията на черния Ви дроб. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва преустановяване на лечението, тъй като това може да доведе до влошаване на хепатита, което може да е животозастрашаващо.

→Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно за нови или необичайни симптоми след спиране на лечението, особено за симптоми, които свързвате с хепатит В инфекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: веднага информирайте Вашия лекар

- **лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е рядка (може да засегне до 1 на всеки 1 000 пациенти), но сериозна нежелана реакция, която може да доведе до смърт. Следните нежелани реакции могат да са признаци на лактатна ацидоза:
 - дълбоко учестено дишане
 - сънливост
 - чувство на повдигане (гадене), повръщане и болки в стомаха.

→Ако мислите, че може да имате лактатна ацидоза, свържете се веднага с Вашия лекар.

Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (те може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (синдром на Стивънс–Джонсън, еритема мултиформе, вижте точка 2)
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- гневно поведение, мисли за самоубийство, странни мисли, параноя, невъзможност за ясно мислене, влияние върху настроението, виждане или чуване на неща, които не съществуват (халюцинации), опити за самоубийство, промяна на личността (психоза), кататония (състояние, при което за определен период тялото на пациента е застинало в една поза и липсва словесен контакт)
- болки в корема (стомаха), причинени от възпаление на панкреаса
- забравяне, обърканост, припадъци (гърчове), несвързан говор, тремор (треперене)

- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- увреждане на бъбречните тубули

Психични нежелани реакции, в допълнение на описаните горе, включват налудности (грешни убеждения), невроза. Някои пациенти са извършили самоубийство. Тези проблеми обикновено се проявяват по-често при лица, които в миналото са имали психично заболяване. Винаги уведомявайте незабавно Вашия лекар, ако имате тези симптоми.

Нежеланите реакции от страна на черния дроб: Ако сте заразени също и с вируса на хепатит В, може да получите обостряне на хепатита след прекратяване на терапията (вижте точка 3).

Следните нежелани реакции са **редки** (те може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти):

- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко съобщени случая при пациенти без съществуващо чернодробно заболяване;
- възпаление на бъбреците, отделяне на голямо количество урина и чувство на жажда;
- болки в гърба, причинени от проблеми с бъбреците, включително бъбречна недостатъчност. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери дали бъбреците Ви функционират нормално;
- омекване на костите (с болка в костите и понякога водещо до фрактури), което може да се появи поради увреждане на бъбречните тубулни клетки;
- омазнен черен дроб.

→ Ако мислите, че може да имате някои от тези сериозни нежелани реакции, информирайте Вашия лекар.

Най-често срещани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (те може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти)

- замаяност, главоболие, диария, чувство на повдигане (гадене), повръщане
- обриви (включително червени точки или петна, понякога с мехури и подуване на кожата), които може да се дължат на алергични реакции
- чувство на слабост

Изследванията могат да покажат също:

- понижени нива на фосфати в кръвта
- повишени нива на креатинкиназа в кръвта, което може да доведе до мускулни болки и слабост

Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (те може да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- алергични реакции
- нарушения в координацията и равновесието
- чувство за тревожност и депресия
- безсъние, патологични сънища, затруднена концентрация, сънливост
- болка, стомашна болка
- проблеми с храносмилането, водещи до дискомфорт след хранене, чувство за подуване, образуване на газове (метеоризъм)
- загуба на апетит
- умора
- сърбеж

- промени в цвета на кожата, включително потъмняване на кожата на петна, често започващо от дланите и долната страна на ходилата

Изследванията може да покажат също:

- нисък брой бели кръвни клетки (намаленият брой бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекция)
- проблеми с черния дроб и панкреаса
- увеличени нива на мастни киселини (триглицериди), билирубин или захар в кръвта

Следните нежелани реакции са **нечести** (те може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- разрушаване на мускулната тъкан, мускулна болка или мускулна слабост
- анемия (нисък брой на червени кръвни клетки)
- виене на свят (вертиго), свирене, звън или друг постоянен шум в ушите
- замъглено зрение
- студени тръпки
- уголемяване на гърдите при мъжете
- намаляване на сексуалното влечение
- зачервяване
- сухота в устата
- повишен апетит

Изследванията може да покажат също:

- понижен калий в кръвта
- повишен креатинин в кръвта
- белтък в урината
- повишен холестерол в кръвта

Разрушаването на мускулната тъкан, омекване на костите (с болка в костите и понякога водещо до фрактури), мускулната болка, мускулната слабост и понижаването на калий или фосфата в кръвта може да се проявят като резултат на увреждане на бъбречните тубулни клетки.

Следните нежелани реакции са **редки** (те може да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти)

- сърбящ обрив по кожата, причинен от реакция към слънчевата светлина

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Срок на годност след първо отваряне: 2 месеца, ако не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka

- Активни вещества: ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като сукцинат).
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, натриев лаурилсулфат, кроскармелоза натрий, червен железен оксид (E172), магнезиев стеарат, натриев стеарилфумарат.
Филмово покритие: поли(винилов алкохол), макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172). Вижте точка 2 „Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka съдържа натрий“.

Как изглежда Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka и какво съдържа опаковката

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka филмирани таблетки (таблетки) са светлооранжево-розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове. Размер на таблетката: 20 x 11 mm.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Krka се предлага в бутилки с 30 таблетки със защитена от деца, защитена от отваряне запушалка, с добавен сушител, който помага за запазване на таблетките от влага.

Налични са следните опаковки: опаковки, съдържащи 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 90 (3 бутилки x 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

Производители

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

Malta

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.