

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφাবιρένζης, 200 mg εμτρισιταμπίνης και 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (ως ηλεκτρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τα δισκία είναι χρώματος ανοικτού πορτοκαλί-ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα. Διαστάσεις δισκίου: 20 mm x 11 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka είναι ένας συνδυασμός σταθερής δόσης εφাবιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ενδείκνυται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με ιολογική καταστολή με επίπεδα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml υπό την τρέχουσα συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή τους για περισσότερο από τρεις μήνες. Οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν παρουσιάσει ιολογική αποτυχία σε καμία προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή και πρέπει να είναι γνωστό ότι δεν φέρουν στελέχη ιών με μεταλλάξεις που προκαλούν σημαντική αντοχή σε οποιοδήποτε από τα τρία συστατικά που περιέχονται στο Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πριν από την έναρξη του πρώτου τους αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η απόδειξη του θεραπευτικού οφέλους των εφাবιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης βασίζεται κυρίως σε δεδομένα 48 εβδομάδων από μία κλινική μελέτη στην οποία ασθενείς με σταθερή ιολογική καταστολή υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή μετέβησαν σε εφাবιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με εφাবιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προγενέστερα σε ισχυρή θεραπεία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν το συνδυασμό εφাবιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και άλλων αντιρετροϊκών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από γιατρό με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka είναι ένα δισκίο

λαμβάνόμενο από στόματος μία φορά ημερησίως.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka εντός 12 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει έμετο εντός 1 ώρας από τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει έμετο σε περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Συνιστάται το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka να λαμβάνεται με άδειο στομάχι καθώς η τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα στην εφαιβιρένζη όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα, συνιστάται χορήγηση πριν την κατάκλιση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναμένεται ότι η έκθεση στην τενοφοβίρη (AUC) θα είναι περίπου κατά 30% χαμηλότερη μετά από χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε άδειο στομάχι σε σύγκριση με το μεμονωμένο συστατικό δισοπροξιλική τενοφοβίρη όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα της μείωσης στη φαρμακοκινητική έκθεση. Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς, η κλινική σημασία αυτής της μείωσης μπορεί να αναμένεται ότι θα είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν ενδείκνυται οριστική διακοπή της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη ή όταν απαιτείται τροποποίηση της δόσης, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Σε περίπτωση οριστικής διακοπής της αγωγής με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μακρά ημίσεια ζωής της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 5.2) και η μακρά ενδοκυττάρια ημίσεια ζωής της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης. Λόγω της διακύμανσης αυτών των παραμέτρων μεταξύ των ασθενών και των προβληματισμών σχετικά με την ανάπτυξη αντοχής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του HIV, λαμβανομένου επίσης υπόψη και του λόγου για την οριστική παύση της θεραπείας.

Ρύθμιση της δόσης: Εάν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη συγχωρηγούνται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης ποσότητας εφαιβιρένζης 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται ρύθμιση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο

συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Κατηγορίας A) μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με τη συνήθη συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Εάν διακοπεί οριστικά η χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και από τον ιό HBV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, μία φορά ημερησίως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT, Κατηγορία Γ) (βλ. παράγραφο 5.2).

Συγχορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, βεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλ εργονοβίνη). Η εφαιβιρένζη ανταγωνίζεται για το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του μεταβολισμού και την πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών (για παράδειγμα, καρδιακές αρρυθμίες, παρατεταμένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη λόγω των αναμενόμενων σημαντικών μειώσεων στις συγκεντρώσεις της ελμπασβίρης και της γκραζοπρεβίρης στο πλάσμα. Αυτή η επίδραση οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4 ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) από την εφαιβιρένζη και ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης των ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με βορικοναζόλη. Η εφαιβιρένζη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα ενώ η βορικοναζόλη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα. Δεδομένου ότι οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαιβιρένζης δεν δύναται να μεταβληθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5).

Χορήγηση σε ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι

- παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (προαρρυθμικά).

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά τάξεων IA και III,
- νευροληπτικούς, αντικαταθλιπτικούς παράγοντες,
- ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων των ακόλουθων τάξεων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, αντιμυκητιασικούς παράγοντες της σειράς ιμιδαζόλης και τριαζόλης,
- ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη),
- σισαπρίδη,
- φλεκαϊνίδη,
- ορισμένα ανθελονοσιακά,
- μεθαδόνη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ως σταθερός συνδυασμός, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα ίδια δραστικά συστατικά, εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εφαιβιρένζη εκτός εάν χρειάζεται για ρύθμιση της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιότητας με την εμτρισιταμπίνη, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με διπιβαλική αδεφοβίρη ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρα.

Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης δεν συνιστάται καθώς οι συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης και της βοξилаπρεβίρης στο πλάσμα αναμένεται να μειωθούν μετά από συγχορήγηση με εφαιβιρένζη, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση των σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή των σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Η συγχορήγηση εκχυλισμάτων Ginkgo biloba δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση από αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεάσης (PI)

Τα υφιστάμενα διαθέσιμα δεδομένα δεικνύουν ότι σε ασθενείς που ακολουθούν αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεάσης (PI) υπάρχει τάση η μετάβαση σε εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη να οδηγήσει σε μείωση της απόκρισης στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αυξήσεις

τού ιικού φορτίου και για ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς το προφίλ ασφαλείας της εφαβιρένζης διαφέρει από αυτό των αναστολέων πρωτεάσης.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη ή κάποια άλλη αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να εξακολουθούν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και συνεπώς πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους συσχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Επίδραση τροφής

Η χορήγηση εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη να λαμβάνονται με άδειο στομάχι, κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση.

Ηπατική νόσος

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροζιλικής τενοφοβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2). Οι εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστώνται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Επειδή η εφαβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα CYP, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαβιρένζη, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου ή επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού πάνω από 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, το θεραπευτικό όφελος της συνέχισης της αγωγής με εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι των δυνητικών κινδύνων σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

Ηπατικά συμβάντα

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια έγιναν επίσης σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ηπατικών ενζύμων σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως προϋπάρχουσας ηπατικής δυσλειτουργίας ή άλλων παραγόντων κινδύνου.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) ή C (HCV)

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν CART διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι γιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας του HIV για τη βέλτιστη διαχείριση της HIV λοίμωξης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HBV.

Σε περίπτωση συγχωρήγησης αντιρετροϊκής αγωγής για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε επίσης στη σχετική με τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όσον αφορά στη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν έχουν μελετηθεί. Η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη μεμονωμένα και σε συνδυασμό έχουν επιδείξει δράση κατά του ιού HBV σε μελέτες φαρμακοδυναμικής (βλ. παράγραφο 5.1). Η περιορισμένη κλινική εμπειρία υποδηλώνει ότι η εμτρισιταμπίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη εμφανίζουν δράση κατά του ιού HBV όταν χρησιμοποιούνται ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης. Η οριστική διακοπή της αγωγής με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV και HBV που σταματούν την αγωγή με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να παρακολουθούνται στενά τόσο με κλινικό όσο και με εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον τέσσερις μήνες μετά την παύση της θεραπείας με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η επανέναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται παύση της θεραπείας καθώς η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Παράταση QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του QTc με τη χρήση εφαιβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Για ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes) ή που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστό κίνδυνο για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, να εξετάζεται η χορήγηση εναλλακτικών σκευασμάτων του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζης. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν η πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Έχουν επίσης υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραληρητική ιδέα, συμπεριφορά τύπου ψύχωσης και κατατονία. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες έτσι ώστε, όταν εμφανίσουν συμπτώματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή ιδεασμό αυτοκτονίας, να επικοινωνούν με τον γιατρό τους αμέσως ώστε αυτός να εκτιμήσει την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση της εφαιβιρένζης, και αν συμβαίνει αυτό, να ορίζει εάν ο κίνδυνος της συνέχισης της αγωγής υπερισχύει του θεραπευτικού οφέλους (βλ. παράγραφο 4.8).

Συμπτώματα νευρικού συστήματος

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζης 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες. Ζάλη παρατηρήθηκε επίσης σε κλινικές μελέτες με εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Κεφαλαλγία έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με εμτρισιταμπίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με την εφαιβιρένζης συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της αγωγής και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορεί να βελτιωθούν με τη συνέχιση της αγωγής και δεν υποδηλώνουν τη διαδοχική έναρξη κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

Επιληπτικές κρίσεις

Σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζης παρατηρήθηκαν σπασμοί, κατά κανόνα παρουσία γνωστού

ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, όπως φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικού προϊόντος, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν η καρβαμαζεπίνη συγχωρηγήθηκε με εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιονδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται ρύθμιση της δόσης της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η χρήση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης πρέπει να αποφεύγεται με συγχωρήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν η συγχωρήγηση του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και των νεφροτοξικών ουσιών (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη, ιντερλευκίνη-2) είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε εβδομαδιαία βάση (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη συγχωρηγούνται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφοραιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη όπως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρου ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας ή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Εάν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 50 ml/min σε οποιονδήποτε ασθενή που λαμβάνει εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Εφόσον οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού και το μεσοδιάστημα δοσολογίας των μεμονωμένων συστατικών δεν μπορεί να αλλάξει, η θεραπεία με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη θα πρέπει επίσης να εξετάζεται στην περίπτωση προϊούσας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία. Όταν ενδείκνυται η οριστική παύση της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη ή όταν απαιτείται τροποποίηση της δόσης, διατίθενται ξεχωριστά σκευάσματα εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

Επιδράσεις στα οστά

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη (GS-99-903) διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν η δισοπροξιλική τενοφοβίρη με τη σταβουδίνη χορηγούμενες σε συνδυασμό με

λαμβουδίνη και εφαιβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της μελέτης ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη την εβδομάδα 144. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την εβδομάδα 96. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά σημαντικές οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων αυτής της μελέτης.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Συνολικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Οστικές διαταραχές όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα, μπορεί να σχετίζονται με επαγόμενη από τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ).

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη γνωμάτευση.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχει αναφερθεί ήπιο έως μετρίου βαθμού εξάνθημα με τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού εφαιβιρένζη/εμτρισταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Το εξάνθημα που σχετίζεται με το συστατικό εφαιβιρένζη συνήθως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντισταμινικά και/ή κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανεκτικότητα και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα με σχηματισμό φλυκταινών, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Πρέπει να σταματά η χορήγηση εφαιβιρένζη/εμτρισταμπίνης/τενοφοβίρης σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα με σχηματισμό φλυκταινών, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Η εμπειρία με χρήση εφαιβιρένζης σε ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της αναστροφής μεταγραφάσης (NNRTIs) είναι περιορισμένη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε ασθενείς που παρουσίασαν μια απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενόσω λάμβαναν NNRTI.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, τη διδανοσίνη και τη ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Τα συμβάματα αυτά συχνά ήταν παροδικά. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινόπνευματων, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που φέρουν μεταλλάξεις

Οι εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που φέρουν τη μετάλλαξη K65R, M184V/I ή K103N (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

Ηλικιωμένοι

Οι εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.2).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς ο συνδυασμός εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτές τις ουσίες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ως σταθερός συνδυασμός, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηθούνται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα συστατικά, εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηθούνται με προϊόντα που περιέχουν εφαιβιρένζη εκτός εάν χρειάζεται για ρύθμιση της δόσης π.χ. με ριφαμικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιότητας με την εμτρισιταμπίνη, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηθούνται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμιβουδίνη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηθούνται με διπιβαλική αδεφοβίρη ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Η εφαιβιρένζη είναι *in vivo* επαγωγέας των CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ουσίες που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηθούνται μαζί με εφαιβιρένζη. Η εφαιβιρένζη μπορεί να είναι επαγωγέας των CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο, αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και το καθαρό αποτέλεσμα της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφές (βλ. παράγραφο 5.2).

Η έκθεση στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί όταν χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα ριτοναβίρη) ή τροφές (για παράδειγμα χυμός γκρέϊπφρουτ) που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 ή του CYP2B6. Ουσίες ή φυτικά σκευάσματα (για παράδειγμα εκχυλίσματα Ginkgo biloba και St. John's wort) που επάγουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να προκαλέσουν μειωμένες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα. Η συγχωρήγηση του St. John's wort αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχωρήγηση εκχυλισμάτων Ginkgo biloba δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

In vitro και κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι το ενδεχόμενο των διαμεσολαβούμενων από το CYP αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό.

Δοκιμασίες ελέγχου αλληλεπίδρασης με κανναβινοειδή

Η εφαιβιρένζη δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων για κανναβινοειδή με ορισμένες δοκιμασίες διαλογής σε άτομα που δεν είχαν λοίμωξη και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έλαβαν εφαιβιρένζη. Συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις δοκιμασία επιβεβαίωσης μέσω μιας πιο ειδικής μεθόδου, όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας.

Αντενδείξεις συγχωρήγησης

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (για παράδειγμα, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), καθώς η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.3).

Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη αντενδείκνυται καθώς ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στις ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

Βορικοναζόλη

Η συγχωρήγηση σταθερών δόσεων εφαιβιρένζης και βορικοναζόλης αντενδείκνυται. Δεδομένου ότι οι

εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαιβιρένζης δεν μπορεί να μεταβληθεί, συνεπώς, η βορικοναζόλη και οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηθούν (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

St. John's wort (Hypericum perforatum)

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν όταν συγχωρηγείται με St. John's wort, λόγω της επαγωγής των μεταβολικών ενζύμων της δραστικής ουσίας και/ή των πρωτεϊνών μεταφοράς από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να σταματήσει το St. John's wort, πρέπει να ελεγχθούν τα επίπεδα του ιού και εάν είναι δυνατόν και τα επίπεδα της εφαιβιρένζης. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης μπορεί να αυξηθούν όταν σταματήσει η λήψη του St. John's wort. Η επαγωγική δράση του St. John's wort μπορεί να διατηρηθεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Μεταμιζόλη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης με μεταμιζόλη, η οποία είναι επαγωγέας των μεταβολικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των CYP2B6 και CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει μείωση στις συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα, με πιθανή μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μεταμιζόλης και εφαιβιρένζης, η κλινική ανταπόκριση ή/και τα επίπεδα του φαρμάκου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Φαρμακευτικά προϊόντα παράτασης του διαστήματος QT

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη αντενδείκνυνται με την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), όπως είναι: τα αντιαρρυθμικά των τάξεων ΙΑ και ΙΙΙ, οι νευροληπτικοί και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων των ακόλουθων τάξεων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, αντιμυκητιασικοί παράγοντες της σειράς ιμιδαζόλης και τριαζόλης, ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σισαπρίδη, φλεκαϊνίδη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενη συγχωρήγηση

Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τις αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Συνεπώς, η συγχωρήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

Διδανοσίνη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη και σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται από τη νεφρική οδό

Καθώς η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη αποβάλλονται κυρίως μέσω των νεφρών, η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται ως προς την ενεργή σωληναριακή απέκκριση (π.χ. σιδοφοβίρη) ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της εμτρισιταμπίνης, της τενοφοβίρης και/ή των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται με συγχωρήγηση ή

πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, τις αμινογλυκοσίδες, την αμφοτερικίνη Β, τη φοσκαρνέτη, τη γκανσυκλοβίρη, την πενταμιδίνη, τη βανκομυκίνη, τη σιδοφοβίρη ή την ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Πραζικουαντέλη

Η ταυτόχρονη χρήση με πραζικουαντέλη δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της πραζικουαντέλης στο πλάσμα, με κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας λόγω αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού από την εφαιβιρένζη. Σε περίπτωση που απαιτείται ο συνδυασμός, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης δόσης πραζικουαντέλης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.», μία φορά ημερησίως ως «q.d.» και μία φορά κάθε 8 ώρες ως «q8h»). Εάν είναι διαθέσιμα, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% δίνονται εντός παρενθέσεων.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα δραστικών ουσιών Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης (εφαιβιρένζη 600 mg, εμτρισιταμπίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντικά κατά του HIV		
Αναστολείς πρωτεάσης		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης με τενοφοβίρη οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη. Υψηλότερες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης θα μπορούσαν να ενισχύσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Η συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης δεν συνιστάται.

Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% έως ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% έως ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% έως ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 έως ↑ 49) (επαγωγή του CYP3A4). * Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg q.d. το βράδυ χωρίς εφαιβιρένζη. Αυτή η μείωση της C _{min} της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού. Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις. Παρόμοια ευρήματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (επαγωγή του CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (αναστολή του CYP3A4)	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορούν να οδηγήσουν σε υποβέλτιστη C _{min} της δαρουναβίρης. Εάν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί το θεραπευτικό σχήμα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να ενδείκνυται, ιδίως σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικές ουσίες.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς αποβολής, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη και οι
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Βλ. σειρά ritonavir παρακάτω.

Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Παρόμοια μείωση της έκθεσης στην ινδιναβίρη παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg ινδιναβίρης q8h με εφαιβιρένζη 600 mg q.d. (επαγωγή του CYP3A4) Για τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεάσης, βλ. παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παρακάτω.	Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για την ινδιναβίρη όταν συγχορηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη. Ενώ η κλινική σημασία της μείωσης των συγκεντρώσεων της ινδιναβίρης δεν έχει προσδιοριστεί, το μέγεθος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που έχει παρατηρηθεί θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει τόσο εφαιβιρένζη, ένα συστατικό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τεν οφοβίρης όσο και ινδιναβίρη.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 έως ↑ 66) Υψηλότερες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης θα μπορούσαν να ενισχύσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη όταν συγχορηγούνται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη. Η συγχορήγηση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τεν οφοβίρης δεν συνιστάται.

Lopinavir/ritonavir μαλακά καψάκια ή πόσιμο διάλυμα/Efavirenz Lopinavir/ritonavir δισκία/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Σημαντική μείωση της έκθεσης στη λοπιναβίρη, που απαιτεί ρύθμιση της δοσολογίας των λοπιναβίρης/ριτοναβίρης. Κατά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη και δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs), 533/133 mg λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (μαλακά καψάκια) δύο φορές ημερησίως παρατηρήθηκαν παρόμοιες συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης στο πλάσμα σε σύγκριση με τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (μαλακά καψάκια) 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφαιβιρένζη (ιστορικά δεδομένα). Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης: ↓ 30-40% Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης: παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφαιβιρένζη. Είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας των λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, όταν χορηγούνται με εφαιβιρένζη. Για τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεάσης, βλ. παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παρακάτω.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Ritonavir: Πρωινή AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βραδινή AUC: ↔ Πρωινή C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βραδινή C_{max}: ↔ Πρωινή C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) Βραδινή C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) (αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού που διαμεσολαβείται από το CYP) Όταν η εφαιβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα, εμφανίστηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg μία ή δύο φορές ημερησίως).	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης σε δόσεις των 600 mg και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης δεν συνιστάται. Όταν χορηγείται εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη, λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.
Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Για τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεάσης, βλ. παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παραπάνω.	Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τις σακουιναβίρη/ριτοναβίρη όταν συγχορηγούνται με

Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η δισοπροξιλική τενοφοβίρη συγχωρηγήθηκε με ριτοναβίρη ενισχυμένη με σακουιναβίρη.	εφαβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη. Η συγχωρήγηση σακουιναβίρης/ριτοναβίρης και εφαβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τεν οφοβίρης δεν συνιστάται. Δεν
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	συνιστάται η χρήση εφαβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τεν οφοβίρης σε συνδυασμό με τη σακουιναβίρη ως το μοναδικό αναστολέα πρωτεάσης.
Ανταγωνιστής CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62) Οι συγκεντρώσει της εφαβιρένζης δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.	Ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Οι συγκεντρώσει της τενοφοβίρης δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.	
Maraviroc/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg εφάπαξ δόση/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (επαγωγή του UGT1A1)	Οι εφαβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη και η ραλτεγκραβίρη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (άγνωστος μηχανισμός αλληλεπίδρασης) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
NRTIs και NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με εφαβιρένζη και NRTIs διαφορετικούς από τη λαμβουδίνη, τη ζιδοβουδίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεν έχουν ανευρεθεί και δεν αναμένονται, καθώς οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω διαφορετικής οδού από την εφαβιρένζη και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς αποβολής.	Εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ της λαμβουδίνης και της εμτρισιταμίνης, ενός συστατικού του συνδυασμού εφαβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τεν οφοβίρης, οι εφαβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).
NNRTIs/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεδομένου ότι η χρήση δύο NNRTIs αποδείχθηκε μη επωφελής όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια, η συγχωρήγηση εφαβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τεν οφοβίρη και ενός άλλου NNRTI δεν συνιστάται.

Didanosine/Tenofovir disoproxil	Η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και διδανοσίνης οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τεν οφοβίρης και διδανοσίνης δεν συνιστάται. Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Didanosine/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Didanosine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιικά κατά της ηπατίτιδας C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp – επίδραση στην ελμπασβίρη) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp – επίδραση στην γκραζοπρεβίρη) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Η συγχορήγηση του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη αντενδείκνυται καθώς ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στις ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη. Η απώλεια αυτή οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις των ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης στο πλάσμα που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συνδυασμού ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης.

Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	Αναμένεται: Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με efavirenz, ένα συστατικό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης, μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης των glecaprevir/pibrentasvir για περισσότερες πληροφορίες.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 έως ↑ 197)	Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 έως ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 έως ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48) Efavirenz:	Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης και σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξιλαπρεβίρης αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης και της βοξιλαπρεβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβί-ρη ή με

	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)	σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση μόνο με τις σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη. <i>Αναμένεται:</i> Voxilaprevir:↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C _{min} : ↔	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η σοφοσμπουβίρη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Αντιβιοτικά		
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) 14-υδροξυμεταβολίτης κλαριθρομυκίνης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (επαγωγή του CYP3A4) Εξάνθημα παρουσιάστηκε στο 46% των εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη και που λάμβαναν εφαιβιρένζη και κλαριθρομυκίνη.	Η κλινική σημασία αυτών των μεταβολών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση εναλλακτικών έναντι της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη) φαρμάκων. Άλλα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων, όπως η ερυθρομυκίνη, δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη.
Clarithromycin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Clarithromycin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιμυκοβακτηριακά		

Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (επαγωγή του CYP3A4)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αυξάνεται κατά 50% όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη. Να εξετάζετε η περίπτωση διπλασιασμού της δόσης της ριφαμπουτίνης σε θεραπευτικά σχήματα στα οποία η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή 3 φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η εξατομικευμένη ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά τη ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Rifabutin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rifabutin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6)	Όταν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη λαμβάνονται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, μια πρόσθετη ποσότητα εφαιβιρένζης 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg εφαιβιρένζης, όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η εξατομικευμένη ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά τη ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης της ριφαμπικίνης όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη.
Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιμυκητιασικά		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση στις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης: επαγωγή του CYP3A4) Υδροξυιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Itraconazole/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Itraconazole/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	H συγχορήγηση ποζαконаζόλης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το θεραπευτικό όφελος υπερσχύει του κινδύνου.
Posaconazole/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (επαγωγή του UDP-G)	
Posaconazole/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Posaconazole/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Voriconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazole: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού) H συγχορήγηση σταθερών δόσεων εφαιβιρένζης και βορικοναζόλης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).	Δεδομένου ότι οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαιβιρένζης δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη δεν πρέπει να συγχορηγούνται.
Voriconazole/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Voriconazole/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ανθελονοσιακά		
Artemether/Lumefantrine/ Efavirenz (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία σε διάστημα 3 ημερών/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Διωδροαρτεμισινίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Εφόσον οι μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμειθέρα, διωδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και δισκία αρτεμειθέρα/λουμφαντρίνης.
Artemether/Lumefantrine/ Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Artemether/Lumefantrine/ Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Atovaquone και proguanil hydrochloride/Efavirenz (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg q.d.)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C _{max} : ↔	
Atovaquone και proguanil hydrochloride/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	H συγχορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη πρέπει να αποφεύγεται.
Atovaquone και proguanil hydrochloride/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		

Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση στις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης: επαγωγή του CYP3A4, μείωση στις συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης: επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6) Η συγχρορήγηση υψηλών δόσεων είτε εφαιβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης δεν έχει μελετηθεί.	Δεν μπορεί να γίνει δοσολογική σύσταση για τη χρήση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμίνης/τενοφοβίρης με την καρβαμαζεπίνη. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικού αντιεπιληπτικού. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά.
Carbamazepine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Όταν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφοβίρη συγχωρηγούνται με ένα αντιεπιληπτικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων CYP, πρέπει να διεξάγεται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του αντιεπιληπτικού.
Carbamazepine/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φαινυτοΐνη, Φαινοβαρβιτάλη και άλλα αντιεπιληπτικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με την εφαιβιρένζη, την εμτρισιταμίνη ή τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης, της φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντιεπιληπτικών στο πλάσμα που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP με την εφαιβιρένζη.	
Valproic acid/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκό οξέος.	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφοβίρη και το βαλπροϊκό οξύ μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων.
Valproic acid/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφοβίρη και η βιγκαπατρίνη ή η γκαμπαπεντίνη μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Valproic acid/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις καθώς η βιγκαπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη αποβάλλονται αμετάβλητες αποκλειστικά στα ούρα και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς αποβολής με την εφαιβιρένζη.	
Vigabatrin/Emtricitabine Gabapentin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΨΗΚΤΙΚΑ		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης στο πλάσμα από την εφαιβιρένζη.	Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης, όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφοβίρη.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)		

Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C _{min} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη, οι αυξήσεις της δόσης της σετραλίνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση.
Sertraline/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Sertraline/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η παροξετίνη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Paroxetine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Paroxetine/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Fluoxetine/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένου ότι η φλουοξετίνη έχει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με την παροξετίνη, π.χ. ισχυρή ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6, αναμένεται παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης και για το φλουοξετίνη.	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η φλουοξετίνη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Fluoxetine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Fluoxetine/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης		
Bupropion/Efavirenz [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένης αποδέσμευσης)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (επαγωγή CYP2B6)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση βουπροπιόνης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Bupropion/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Ανταγωνιστές των Διαύλων Ασβεστίου		

Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75) Δεσασκετυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75) N-μονοδεσμεθυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (επαγωγή του CYP3A4) Η αύξηση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της εφαιβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.	Οι ρυθμίσεις της δόσης της διλτιαζέμης όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης).
Diltiazem/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine και Nicardipine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με την εφαιβιρένζη, την εμτρισιταμίνη ή τη δισοπροξυλική τενοφοβίρη. Όταν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με έναν ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης της συγκέντρωσης του ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα.	Οι ρυθμίσεις της δόσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου όταν συγχωρηγούνται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου).
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Αναστολείς της HMG Co-A Αναγωγής		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26) 2-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23) 4-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51) Συνολικοί δραστικοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δοσολογίας της ατορβαστατίνης, όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης).
Atorvastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Atorvastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας της πραβαστατίνης,
Pravastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Pravastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	όταν συγχωρηγείται με εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης).
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Συνολικοί δραστικοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (επαγωγή του CYP3A4) Η συγχωρήγηση της εφραβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές της AUC και της C_{max} για την εφραβιρένζη.	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας της σιμβαστατίνης, όταν συγχωρηγείται με εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης).
Simvastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Οι εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η ροσουβαστατίνη μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rosuvastatin/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται κατά μεγάλο μέρος αμετάβλητη μέσω των κοπράνων, συνεπώς, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφραβιρένζη.	
Rosuvastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rosuvastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Από στόματος χορηγούμενα: Ethinylestradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 έως ↓ 25) Norelgestromin (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64% (↓ 62 έως ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 έως ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 έως ↓ 85) Levonorgestrel (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83% (↓ 79 έως ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 έως ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού) Εφραβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Ethinylestradiol/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Norgestimate/Ethinylestradiol/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ενέσιμα: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμακευτικού προϊόντος διάρκειας 3 μηνών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του MPA μεταξύ ασθενών που λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιελάμβανε εφιαβιρένζη και ασθενών που δεν λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από άλλους ερευνητές, παρότι τα επίπεδα του MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα σε ασθενείς που λάμβαναν εφιαβιρένζη και DMPA παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα, γεγονός που συνάδει με καταστολή της ωορρηξίας.	Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
DMPA/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Εμφυτεύματα: Etonogestrel/Efavirenz	Μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη μπορεί να αναμένεται (επαγωγή του CYP3A4). Έχουν υπάρξει περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αποτυχία των αντισυλληπτικών με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε εφιαβιρένζη.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Etonogestrel/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. ↓ έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό μπορεί να αναμένεται (λόγω επαγωγής του CYP3A4). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένονται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφιαβιρένζη.	Μπορεί να χρειαστούν ρυθμίσεις της δόσης του ανοσοκατασταλτικού. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του ανοσοκατασταλτικού για τουλάχιστον 2 εβδομάδες (μέχρι την επίτευξη σταθερών συγκεντρώσεων) κατά την έναρξη ή την παύση της θεραπείας με εφιαβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη.
Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
ΟΠΙΟΕΙΔΗ		

Methadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (επαγωγή του CYP3A4) Σε μια μελέτη με χρήστες ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων με λοίμωξη HIV, η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με μεθαδόνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της μεθαδόνης στο πλάσμα και σημεία στέρησης από οπιοειδή. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μια μέση τιμή της τάξεως του 22% ώστε να κατευναστούν τα στερητικά συμπτώματα.	Η ταυτόχρονη χορήγηση με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Methadone/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Methadone/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Παρά τη μείωση στην έκθεση σε βουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε στερητικά συμπτώματα. Μπορεί να μη χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχορηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη.
Buprenorphine/naloxone/Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	
Buprenorphine/naloxone/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Buprenorphine/naloxone/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

¹ Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης.

Μελέτες που διεξήχθησαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εφαιβιρένζη χορηγήθηκε με αζιθρομυκίνη, σετιριζίνη, φουμαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, λοραζεπάμη, ζιδοβουδίνη, αντιόξινα υδροξειδίου του αργιλίου/μαγνησίου, φαμοτιδίνη ή φλουκοναζόλη. Το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων εφαιβιρένζης και άλλων αντιμυκητιασικών αζολών, όπως η κετοконаζόλη, δεν έχει μελετηθεί.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση εμτρισιταμπίνης με σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη ή φαισικλοβίρη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με εμτρισιταμπίνη, ή ριμπαβίρη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παρακάτω και παράγραφο 5.3)

Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες που λαμβάνουν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για κύηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η μηχανική αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται πάντοτε σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από στόματος χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλ. παράγραφο 4.5) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη. Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής της εφαιβιρένζης, συνιστάται χρήση επαρκών μέτρων αντισύλληψης για 12 εβδομάδες μετά την οριστική παύση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης.

Κύηση

Εφαιβιρένζη

Έχουν υπάρξει επτά αναδρομικές αναφορές ευρημάτων που συνάδουν με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελόκελης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν εφαιβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης που περιείχαν εφαιβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών που συνάδουν με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση εφαιβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (διάστημα κατά το οποίο γίνεται σύγκλιση του νευρικού σωλήνα), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφαιβιρένζη.

Από τον Ιούλιο 2013, το Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκά (MKYA) έχει λάβει προοπτικές αναφορές 904 κυήσεων που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν εφαιβιρένζη και είχαν ως αποτέλεσμα 766 ζώσες γεννήσεις. Αναφέρθηκε ότι ένα παιδί είχε ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, και η συχνότητα εμφάνισης και η εικόνα άλλων γενετικών ανωμαλιών ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε θεραπευτικά σχήματα που δεν περιείχαν εφαιβιρένζη, καθώς επίσης και με εκείνες της ομάδας ελέγχου αρνητικών σε HIV. Η συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις.

Έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε έμβρυα από πιθήκους που έλαβαν εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.3).

Εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενων με την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Μελέτες σε ζώα με την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη.

Θηλασμός

Έχει αποδειχθεί ότι η εφαιβιρένζη, η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης στα νεογνέννητα/βρέφη. Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με τις επιπτώσεις του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταμπίνης ή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια θεραπείας με εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Η εφαιβιρένζη μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της ικανότητας συγκέντρωσης και/ή υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να καθίστανται ενήμεροι ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μελετήθηκε σε 460 ασθενείς είτε ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (μελέτη A1266073) είτε ως μεμονωμένα προϊόντα συστατικών (μελέτη GS-01-934). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά συναφείς με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις προηγούμενες μελέτες των μεμονωμένων συστατικών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για έως και 48 εβδομάδες στη μελέτη A1266073 ήταν ψυχιατρικές διαταραχές (16%), διαταραχές του νευρικού συστήματος (13%) και διαταραχές του γαστρεντερικού (7%).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα, νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων σοβαρής κατάθλιψης, θανάτου από αυτοκτονία, συμπεριφοράς τύπου ψύχωσης, επιληπτικών κρίσεων), σοβαρά ηπατικά συμβάντα, παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση (ενίοτε θανατηφόρες).

Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρικής ανεπάρκειας και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της αγωγής με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και των μεμονωμένων συστατικών εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή καταγράφονται στον Πίνακα 2 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος, συχνότητα και το(α) συστατικό(ά) του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στην αγωγή θεωρούμενες δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, οι οποίες αναφέρθηκαν στη μελέτη AI266073 (πάνω από 48 εβδομάδες, n = 203) και δεν έχουν συσχετιστεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, περιλαμβάνουν:

Συχνές:

- ανορεξία

Όχι συχνές:

- ξηροστομία
- ασυνάρτητη ομιλία
- αυξημένη όρεξη
- μειωμένη γενετήσια ορμή
- μυαλγία

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης παρατιθέμενες σύμφωνα με το(α) συστατικό(ά) του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες

	Εφαιβιρένζη	Εμτρισιταμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>			
Συχνές		συδετεροπενία	
Όχι συχνές		αναιμία ¹	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>			
Συχνές		αλλεργική αντίδραση	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>			
Πολύ συχνές			υποφωσφοραιμία ²
Συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία ³	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία	
Όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία ³		υποκαλιαιμία ²
Σπάνιες			γαλακτική οξέωση
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>			
Συχνές	κατάθλιψη (σοβαρή στο 1,6%) ³ , άγχος ³ , μη φυσιολογικά όνειρα ³ , αϋπνία ³	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία	
Όχι συχνές	απόπειρα αυτοκτονίας ³ , ιδεασμός αυτοκτονίας ³ , ψύχωση ³ , μανία ³ , παράνοια ³ , ψευδαίσθηση ³ , ευφορική συναισθηματική διάθεση ³ , συγκινησιακή αστάθεια ³ , συγχυτική κατάσταση ³ , επιθετικότητα ³ , κατατονία ³		
Σπάνιες	πράξη αυτοκτονίας ^{3,4} , παραληρητική ιδέα ^{3,4} , νεύρωση ^{3,4}		

	Εφαβιρένζη	Εμτρισιταμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>			
Πολύ συχνές		κεφαλαλγία	ζάλη
Συχνές	παρεγκεφαλιδικές διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας ³ , υπνηλία (2,0%) ³ , κεφαλαλγία (5,7%) ³ , διαταραχές στην προσοχή (3,6%) ³ , ζάλη (8,5%) ³	ζάλη	κεφαλαλγία
Όχι συχνές	σπασμοί ³ , αμνησία ³ , μη φυσιολογική σκέψη ³ , αταξία ³ , μη φυσιολογικός συντονισμός ³ , διέγερση ³ , τρόμος		
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	θολή όραση		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>			
Όχι συχνές	εμβοές, ίλιγγος		
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	έξαψη		
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>			
Πολύ συχνές		διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
Συχνές	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα		παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>			
Συχνές	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), αυξημένα επίπεδα γ- γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT)	αυξημένα επίπεδα AST στον ορό και/ή αυξημένα επίπεδα ALT στον ορό, υπερχοληρυθριναιμία	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα		
Σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια ^{3,4}		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>			
Πολύ συχνές	εξάνθημα (μετρίου βαθμού- σοβαρό, 11,6%, όλων των βαθμών, 18%) ³		εξάνθημα
Συχνές	κνησμός	κυστικό-φουσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση) ¹	
Όχι συχνές	σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα ³ , σοβαρό εξάνθημα (< 1%)	αγγειοίδημα ⁴	

	Εφαβιρένζη	Εμτρισιταμπίνη	Δισοπροξυλική τενοφοβίρη
Σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα		αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>			
Πολύ συχνές		αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης	
Όχι συχνές			ραβδομυόλυση ² , μυϊκή αδυναμία ²
Σπάνιες			οστεομαλακία (εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{2,4} , μυοπάθεια ²
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>			
Όχι συχνές			αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi
Σπάνιες			νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ⁴ , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>			
Όχι συχνές	γυναικομαστία		
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>			
Πολύ συχνές			εξασθένιση
Συχνές	κόπωση	άλγος, εξασθένιση	

¹ Συχνή ήταν η αναιμία και πολύ συχνός ο αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση), όταν η εμτρισιταμπίνη χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως σχετιζόμενη με τη δισοπροξυλική τενοφοβίρη στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

³ Βλ. παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περισσότερες πληροφορίες.

⁴ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία είτε για την εφαβιρένζη, την εμτρισιταμπίνη ή τη δισοπροξυλική τενοφοβίρη. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία με εφαβιρένζη σε κλινικές μελέτες (n = 3.969) ή είχαν εκτεθεί σε εμτρισιταμπίνη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή είχαν εκτεθεί σε δισοπροξυλική τενοφοβίρη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Σε κλινικές μελέτες με εφαβιρένζη, τα εξανθήματα ήταν συνήθως ήπια έως μετρίου βαθμού κηλιδωλατιδώδη δερματικά εξανθήματα τα οποία σημειώθηκαν κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής με εφαβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχώρησε με τη συνέχιση της αγωγής με εφαβιρένζη εντός ενός μηνός. Η αγωγή με εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω εμφάνισης εξανθήματος. Συνιστάται χρήση κατάλληλων αντιισταμινικών και/ή κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη.

Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατίθενται στη στήλη της εφαβιρένζης στον Πίνακα 2.

Συμπτώματα του νευρικού συστήματος

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος είναι συχνά με την εφαιβιρένζη, ένα από τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισिताμπίνη/τενοφοβίρη. Σε κλινικές ελεγχόμενες μελέτες με εφαιβιρένζη, συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19% (σοβαρής έντασης 2%) των ασθενών, ενώ 2% των ασθενών σταμάτησαν την θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων. Αυτά συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της αγωγής με την εφαιβιρένζη και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Μπορεί να εμφανιστούν πιο συχνά όταν ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισिताμπίνης/τενοφοβίρης λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανώς λόγω των αυξημένων επιπέδων εφαιβιρένζης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Η λήψη δόσης πριν την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανεκτικότητα αυτών των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια με εφαιβιρένζη

Ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, χαρακτηρίστηκε μερικές φορές από κεραυνοβόλο πορεία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε μεταμόσχευση ή σε θάνατο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισिताμπίνης/τενοφοβίρης μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Περίληψη του προφίλ ασφαλείας). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ασθενείς σε κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT, Βαθμού Γ) (βλ. παράγραφο 4.3) ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με αναγνωρισμένους γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ασθενή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει θεραπεία με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV ή HCV

Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών είχε συνυπάρχουσα λοίμωξη με HBV (n = 13) ή με HCV (n = 26) στη μελέτη GS-01-934. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HIV/HCV λοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη. Εν τούτοις, όπως θα αναμένονταν για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, παρατηρήθηκαν πιο συχνά αυξήσεις των AST και ALT από ότι στο γενικό πληθυσμό με HIV λοίμωξη.

Εξάρσεις της ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη με HBV, μπορεί να εμφανιστεί κλινική και εργαστηριακή ένδειξη ηπατίτιδας μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν τυχαίως 600 mg εφαιβιρένζης δύο φορές ημερησίως ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή, όπως απαιτείται.

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην απομάκρυνση της εφαιβιρένζης που δεν απορροφήθηκε. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εφαιβιρένζη. Καθώς η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να απομακρύνει σημαντική ποσότητα αυτής από το αίμα.

Ποσοστό έως 30% της δόσης της εμτρισιταμπίνης και περίπου 10% της δόσης της τενοφοβίρης μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιάλυση. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταμπίνη ή η τενοφοβίρη μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή διάλυση

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό για συστηματική χρήση, αντιικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί, κωδικός ATC: J05AR06.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εφাবιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφাবιρένζη αναστέλλει μη ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την RT του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 2 (HIV-2) ούτε τις κυτταρικές πολυμεράσες του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) (α , β , γ και δ). Η εμτρισιταμπίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μετατρέπεται *in vivo* σε τενοφοβίρη, ένα μονοφωσφορικό νουκλεοσίδιο (νουκλεοτίδιο) ανάλογο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης.

Η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη φωσφορυλιώνονται από κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζουν τριφωσφορική εμτρισιταμπίνη και διφωσφορική τενοφοβίρη, αντίστοιχα. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι τόσο η εμτρισιταμπίνη όσο και η τενοφοβίρη μπορούν να φωσφορυλιωθούν πλήρως όταν βρίσκονται ταυτόχρονα σε συνδυασμό μέσα στο κύτταρο. Η τριφωσφορική εμτρισιταμπίνη και η διφωσφορική τενοφοβίρη αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλυσού του DNA.

Τόσο η τριφωσφορική εμτρισιταμπίνη όσο και η διφωσφορική τενοφοβίρη είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια είτε *in vitro* είτε *in vivo*.

Καρδιακή Ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της εφাবιρένζης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοικτού σχεδιασμού, θετική και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής, μονής ακολουθίας 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη του QT σε 58 υγιή άτομα που παρουσίαζαν CYP2B6 πολυμορφισμούς. Η μέση C_{max} της εφাবιρένζης σε άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg για 14 ημέρες ήταν 2,25 φορές επί τη μέση C_{max} που παρατηρήθηκε σε άτομα με CYP2B6 *1/*1 γονότυπο. Παρατηρήθηκε θετική σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση της εφাবιρένζης και στην παράταση του QTc. Βάσει της σχέσης συγκέντρωση-QTc, η μέση παράταση του QTc και το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% είναι 8,7 ms και 11,3 ms στα άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg για 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιική δράση *in vitro*

Η εφাবιρένζη κατέδειξε αντιική δράση κατά των περισσότερων απομονωμένων στελεχών που δεν ανήκουν στον κλάδο B (υπότυποι A, AE, AG, C, D, F, G, J και N) αλλά κατέδειξε μειωμένη αντιική δράση κατά των ιών της ομάδας O. Η εμτρισιταμπίνη επέδειξε αντιική δράση κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G. Η τενοφοβίρη επέδειξε αντιική δράση κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F, G και O. Τόσο η εμτρισιταμπίνη όσο και η τενοφοβίρη κατέδειξαν ειδική για το στέλεχος δράση κατά του HIV-2 και αντιική δράση κατά του HBV.

Σε μελέτες συνδυασμού για την αξιολόγηση της *in vitro* αντιικής δράσης με συνδυασμούς εφাবιρένζης και εμτρισιταμπίνης, εφাবιρένζης και τενοφοβίρης, και εμτρισιταμπίνης και τενοφοβίρης, παρατηρήθηκαν προσθετικές έως συνεργιστικές αντιικές επιδράσεις.

Αντοχή

Η αντοχή στην εφাবιρένζη μπορεί να επιλεχθεί *in vitro* και είχε ως αποτέλεσμα μεμονωμένες ή πολλαπλές υποκαταστάσεις αμινοξέων στην HIV-1 RT, συμπεριλαμβανομένων των L100I, V108I,

V179D και Y181C. Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε απότομη αύξηση στο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφαιβιρένζη. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Τα προφίλ διασταυρούμενης αντοχής στην εφαιβιρένζη, στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρδίνη *in vitro* κατέδειξαν ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις NNRTIs.

Η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντοχή ανάμεσα στην εφαιβιρένζη και στους NRTIs είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών θέσεων δέσμησης στο στόχο και του διαφορετικού μηχανισμού δράσης. Η πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής ανάμεσα στην εφαιβιρένζη και στους PIs είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων που εμπλέκονται.

Έχει παρατηρηθεί αντοχή στην εμτρισιταμίνη ή στην τενοφοβίρη *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, λόγω ανάπτυξης μιας υποκατάστασης M184V ή M184I στην RT με την εμτρισιταμίνη ή μιας υποκατάστασης K65R στην RT με την τενοφοβίρη. Ιοί ανθεκτικοί στην εμτρισιταμίνη που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανασίνη, στη σταβουδίνη, στην τενοφοβίρη και στη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί επίσης να επιλεχθεί και με την αμπακαβίρη ή τη διδανασίνη και επιφέρει μειωμένη ευαισθησία στις ουσίες αυτές, όπως και στη λαμβουδίνη, στην εμτρισιταμίνη και στην τενοφοβίρη. Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στελέχη του HIV-1 που φέρουν την K65R μετάλλαξη. Τόσο η μετάλλαξη K65R όσο και η M184V/I παραμένουν πλήρως ευαίσθητες στην εφαιβιρένζη. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην RT του HIV-1 έχει επιλεχθεί από την τενοφοβίρη και επιφέρει μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στην αμπακαβίρη, στην εμτρισιταμίνη, στην τενοφοβίρη και στη λαμβουδίνη.

Ασθενείς με HIV-1 που εμφάνιζαν τρεις ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονταν με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιελάμβαναν είτε υποκατάσταση M41L είτε L210W στην RT, επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στη δισοπροξιλική τενοφοβίρη.

In vivo αντοχή (πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς)

Σε μια ανοικτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (GS-01-934) διάρκειας 144 εβδομάδων σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, στην οποία η εφαιβιρένζη, η εμτρισιταμίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη χρησιμοποιήθηκαν ως μεμονωμένα σκευάσματα (ή ως εφαιβιρένζη και σταθερός συνδυασμός εμτρισιταμίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης από την 96^η μέχρι την 144^η εβδομάδα), διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε απομονωμένα στελέχη HIV-1 πλάσματος από όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV RNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 144^η εβδομάδα ή κατά την πρόωρη οριστική παύση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης (βλ. παράγραφο για την Κλινική εμπειρία). Από την 144^η εβδομάδα:

- Η μετάλλαξη M184V/I αναπτύχθηκε σε 2/19 (10,5%) απομονωμένα στελέχη που αναλύθηκαν σε ασθενείς της ομάδας με εφαιβιρένζη + εμτρισιταμίνη + δισοπροξιλική τενοφοβίρη και σε 10/29 (34,5%) απομονωμένα στελέχη που αναλύθηκαν σε ασθενείς της ομάδας με εφαιβιρένζη + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη (τιμή $p < 0,05$, δοκιμασία Fisher Exact που συγκρίνει την ομάδα εμτρισιταμίνης + δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με την ομάδα λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης σε όλους τους ασθενείς).
- Κανένας ιός που αναλύθηκε δεν περιείχε τη μετάλλαξη K65R ή την K70E.
- Αναπτύχθηκε γονοτυπική αντοχή του ιού στην εφαιβιρένζη, κατά κύριο λόγο η μετάλλαξη K103N, στους 13/19 (68%) ασθενείς της ομάδας με εφαιβιρένζη + εμτρισιταμίνη + δισοπροξιλική τενοφοβίρη και στους 21/29 (72%) ασθενείς της ομάδας με εφαιβιρένζη + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται μια περίληψη της ανάπτυξης μεταλλάξεων που σχετίζονται με την αντοχή.

Πίνακας 3: Ανάπτυξη αντοχής στη μελέτη GS-01-934 μέχρι την 144^η εβδομάδα

	Εφαβιρένζη+ εμτρισιταμπίνη+ δισοπροξιλική τενοφοβίρη (N=244)	Εφαβιρένζη+λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη (N=243)
Ανάλυση αντοχής κατά την 144 ^η εβδομάδα	19	31
Γονότυποι υπό αγωγή	19 (100%)	29 (100%)
Αντοχή στην εφαιβιρένζη 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%)

*τιμή $p < 0,05$, Δοκιμασία Fisher Exact η οποία συγκρίνει την ομάδα εφαιβιρένζης + εμτρισιταμπίνης + δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με την ομάδα εφαιβιρένζης + λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης σε όλους τους ασθενείς.

¹ Άλλες μεταλλάξεις αντοχής στην εφαιβιρένζη συμπεριέλαβαν τις A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) και M230L (n=1).

² Μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης συμπεριέλαβαν τις D67N (n=1) και K70R (n=1).

Στην ανοικτού σχεδιασμού εκτεταμένη φάση της μελέτης GS-01-934, όπου οι ασθενείς έλαβαν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη με άδειο στομάχι, παρατηρήθηκαν 3 πρόσθετες περιπτώσεις αντοχής. Και οι 3 ασθενείς είχαν λάβει συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σταθερής δόσης και εφαιβιρένζη για 144 εβδομάδες και στη συνέχεια μετέβησαν σε εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Δύο ασθενείς με επιβεβαιωμένη απότομη ιολογική αύξηση ανέπτυξαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στην εφαιβιρένζη (NNRTI) συμπεριλαμβανομένων των υποκαταστάσεων K103N, V106V/I/M και Y188Y/C στην ανάστροφη μεταγραφάση κατά την 240^η εβδομάδα (96 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη) και κατά την 204^η εβδομάδα (60 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη). Ένας τρίτος ασθενής είχε προϋπάρχουσες υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στην εφαιβιρένζη (NNRTI) και την υποκατάσταση M184V στην ανάστροφη μεταγραφάση που σχετίζεται με αντίσταση στην εμτρισιταμπίνη κατά την είσοδο στην εκτεταμένη φάση με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη και παρουσίασε υποβέλτιστη ιολογική ανταπόκριση, και ανέπτυξε τις υποκαταστάσεις K65K/R, S68N και K70K/E που σχετίζονται με αντοχή σε NRTI κατά την 180^η εβδομάδα (36 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη).

Παρακαλείσθε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα μεμονωμένα συστατικά για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την *in vivo* αντοχή με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια ανοικτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 έλαβαν είτε μία φορά ημερησίως θεραπευτικό σχήμα με εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και εφαιβιρένζη μία φορά ημερησίως (παρακαλείσθε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το συνδυασμό εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 144 εβδομάδες θεραπείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας στη μελέτη GS-01-934 είχαν την επιλογή να συνεχίσουν σε μια ανοικτού σχεδιασμού εκτεταμένη φάση της μελέτης με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε άδειο στομάχι. Είναι διαθέσιμα δεδομένα από 286 ασθενείς που μετέβησαν σε εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη: 160 είχαν

προηγούμενως λάβει εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη και 126 είχαν προηγούμενως λάβει λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη και εφαιβιρένζη. Διατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά ιολογικής καταστολής σε ασθενείς και από τις δύο αρχικές ομάδες θεραπείας, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη στην ανοικτού σχεδιασμού εκτεταμένη φάση της μελέτης. Μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οι συγκεντρώσεις HIV-1 RNA στο πλάσμα παρέμειναν < 50 αντίγραφα/ml στο 82% των ασθενών και < 400 αντίγραφα/ml στο 85% των ασθενών (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ITT), απουσία=αποτυχία).

Η μελέτη AI266073 ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με εκείνη της αντιρετροϊκής αγωγής αποτελούμενη από δύο τουλάχιστον νουκλεοσιδικούς ή νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) με έναν αναστολέα πρωτεάσης ή με ένα μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης, ωστόσο όχι με ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει όλα τα συστατικά του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη). Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης χορηγήθηκε σε άδειο στομάχι (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς δεν είχαν παρουσιάσει ποτέ ιολογική αποτυχία σε προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή, δεν είχαν γνωστές HIV-1 μεταλλάξεις που επιφέρουν αντοχή σε οποιοδήποτε από τα τρία συστατικά που περιέχονται στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι για τουλάχιστον τρεις μήνες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι ασθενείς είτε μετέβησαν στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (N=203) είτε συνέχισαν με το αρχικό αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα τους (N=97). Δεδομένα σαράντα οκτώ εβδομάδων κατέδειξαν ότι υψηλά επίπεδα ιολογικής καταστολής, συγκρίσιμα με εκείνα του αρχικού θεραπευτικού σχήματος, διατηρήθηκαν στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να μεταβούν στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 εβδομάδων από τη μελέτη AI266073 στην οποία ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης χορηγήθηκε σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή

Τελικό σημείο	Ομάδα θεραπείας		Διαφορά μεταξύ εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/ δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και αρχικού θεραπευτικού σχήματος (95%CI)
	Εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/ δισοπροξιλική τενοφοβίρη (N=203) n/N (%)	Παρέμειναν στο αρχικό θεραπευτικό σχήμα (N=97) n/N (%)	
	ασθενείς με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% έως 25,6%)
M=Αποκλεισμός	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% έως 6,7%)
M=Αποτυχία	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0.5% (-7,0% έως 9,3%)
Τροποποιημένη LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% έως 2,7%)
	ασθενείς με HIV-1 RNA < 200 αντίγραφα/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% έως 2,2%)
M=Αποκλεισμός	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% έως 4,2%)
M=Αποτυχία	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% έως 7,9%)

PVR (KM): Καθαρή ιολογική ανταπόκριση αξιολογημένη χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan Meier (KM)

M: Απουσία

Τροποποιημένη LOCF: Post-hoc ανάλυση στην οποία οι ασθενείς που απέτυχαν ιολογικά ή διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, αντιμετωπίστηκαν ως αποτυχίες. Για άλλους αποκλεισθέντες από τη μελέτη ασθενείς εφαρμόστηκε η μέθοδος LOCF (προώθηση της τελευταίας παρατήρησης).

Όταν τα δύο στρώματα αναλύθηκαν ξεχωριστά, τα ποσοστά ανταπόκρισης του στρώματος σε προηγούμενη αγωγή με αναστολείς πρωτεάσης (PI) ήταν αριθμητικώς χαμηλότερα για ασθενείς που μετέβησαν στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης [92,4% έναντι 94,0% για την PVR (ανάλυση ευαισθησίας) για το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και τους SBR ασθενείς αντίστοιχα, μία διαφορά (95%CI) της τάξεως του -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Στο στρώμα πριν την αγωγή με NNRTI, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 98,9% έναντι 97,4% για το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και τους SBR ασθενείς αντίστοιχα, μία διαφορά (95%CI) της τάξεως του 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε σε μια ανάλυση μιας υποομάδας ασθενών με εμπειρία στη θεραπεία, οι οποίοι είχαν κατά την έναρξη της μελέτης HIV-1 RNA < 75 αντίγραφα/ml από μια αναδρομική μελέτη κοόρτης (τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια 20 μηνών, βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Διατήρηση καθαρής ιολογικής ανταπόκρισης (Kaplan Meier % (Τυπικό σφάλμα) [95% CI]) κατά την 48^η εβδομάδα για ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, οι οποίοι είχαν κατά την έναρξη της μελέτης HIV-1 RNA < 75 αντίγραφα/ml, των οποίων η θεραπεία άλλαξε σε συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σύμφωνα με τον τύπο της προηγούμενης αντιρετροϊκής αγωγής (βάση δεδομένων ασθενών Kaiser Permanente)

Προηγούμενη αγωγή με τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη (N=299)	Προηγούμενη αγωγή με βάση NNRTI (N=104)	Προηγούμενη αγωγή με βάση αναστολείς πρωτεάσης (PI) (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προγενέστερα σε ισχυρή θεραπεία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιολογική αποτυχία σε αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη υποδηλώνει ότι η θεραπεία με εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης, έχει επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση του HBV DNA (μείωση 3 log₁₀ ή μείωση 4 έως 5 log₁₀, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες φαρμακοτεχνικές μορφές των εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, χορηγούμενα μεμονωμένα, σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο εφαιβιρένζης 600 mg συν ένα σκληρό καψάκιο εμτρισιταμπίνης 200 mg συν ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg, συγχρηγούμενα, απεδείχθη μετά από

χορήγηση εφάπαξ δόσης σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας στη μελέτη GS-US-177-0105 (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Σύνοψη των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη μελέτη GS-US-177-0105

Παράμετροι	Εφαβιρένζη (n=45)			Εμτρισιταμπίνη (n=45)			Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (n=45)		
	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	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)	

Δοκιμασία: δισκίο συνδυασμού εφάπαξ σταθερής δόσης λαμβανόμενο υπό συνθήκες νηστείας.

Αναφορά: εφάπαξ δόση δισκίου 600 mg εφাবιρένζης, καψακίου 200 mg εμτρισιταμπίνης και δισκίου 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης λαμβανόμενα υπό συνθήκες νηστείας.

Οι τιμές για Δοκιμασία και Αναφορά είναι μέσες τιμές (% συντελεστής μεταβολής).

GMR=γεωμετρικός μέσος λόγος ελαχίστων τετραγώνων, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

Απορρόφηση

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εφাবιρένζης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών και οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν σε 6 έως 7 ημέρες. Σε 35 ασθενείς που λάμβαναν 600 mg εφাবιρένζης μία φορά ημερησίως, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 12,9 ± 3,7 μM (29%) [μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (S.D.)], (συντελεστής μεταβολής (%CV)), η C_{min} σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5,6 ± 3,2 μM (57%) και η AUC ήταν 184 ± 73 μM·h (40%).

Η εμτρισιταμπίνη απορροφάται ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 1 έως 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Μετά την από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων εμτρισιταμπίνης σε 20 ασθενείς με λοίμωξη HIV, η C_{max} σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 1,8 ± 0,7 μg/ml (μέση τιμή ± S.D.) (39%CV), η C_{min} σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%) και η AUC ήταν 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31%) σε ένα μεσοδιάστημα δόσεων 24 ωρών.

Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 σε κατάσταση νηστείας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης επιτεύχθηκαν εντός μίας ώρας και οι τιμές C_{max} και AUC (μέση τιμή ± S.D.) (%CV) ήταν 296 ± 90 ng/ml (30%) και 2.287 ± 685 ng·h/ml (30%), αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση της τενοφοβίρης από τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας ήταν περίπου 25%.

Επίδραση της τροφής

Ο συνδυασμός εφাবιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει αξιολογηθεί παρουσία τροφής.

Η χορήγηση καψακίων εφাবιρένζης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησε τη μέση AUC και τη C_{max} της εφাবιρένζης κατά 28% και 79%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, η δοσολογία της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και της εμτρισιταμπίνης σε συνδυασμό είτε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με ελαφρύ γεύμα αύξησε τη μέση AUC της τενοφοβίρης κατά 43,6% και 40,5%, και τη C_{max} κατά 16% και 13,5%, αντίστοιχα, χωρίς να επηρεάζει την έκθεση στην

εμτρισिताμπίνη.

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισिताμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης συνιστάται για χορήγηση σε άδειο στομάχι, δεδομένου ότι η τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αναμένεται ότι η έκθεση στην τενοφοβίρη (AUC) θα είναι κατά 30% περίπου χαμηλότερη μετά τη χορήγηση του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισिताμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε άδειο στομάχι σε σύγκριση με το μεμονωμένο συστατικό δισοπροξιλική τενοφοβίρη όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.1).

Κατανομή

Η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (> 99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη.

Η *in vitro* δέσμευση της εμτρισिताμπίνης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 4% και ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων στο εύρος από 0,02 έως 200 µg/ml. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της εμτρισिताμπίνης ήταν περίπου 1,4 l/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, η εμτρισिताμπίνη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Ο μέσος λόγος συγκέντρωσης στο πλάσμα προς το αίμα ήταν περίπου 1,0 και ο μέσος λόγος συγκέντρωσης στο σπέρμα προς το πλάσμα ήταν περίπου 4,0.

Η *in vitro* δέσμευση της τενοφοβίρης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ή του ορού είναι < 0,7% και 7,2%, αντιστοίχως, σε εύρος συγκεντρώσεων τενοφοβίρης από 0,01 έως 25 µg/ml. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της τενοφοβίρης ήταν περίπου 800 ml/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, η τενοφοβίρη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν δείξει ότι η εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα του CYP σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες με συνακόλουθη γλυκουρονιδίωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της εφαιβιρένζης και ότι αυτή αναστέλλει τα ισοένζυμα του CYP 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Η έκθεση στην εφαιβιρένζη πλάσματος μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ομοζυγωτική γενετική παραλλαγή G516T του ισοενζύμου CYP2B6. Η κλινική σημασία μιας τέτοιας συσχέτισης είναι άγνωστη. Εν τούτοις, το ενδεχόμενο για αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχειδειχθεί ότι η εφαιβιρένζη επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού της, το οποίο μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε ορισμένους ασθενείς. Σε εθελοντές που δεν είχαν λοίμωξη HIV, πολλαπλές δόσεις των 200 έως 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερο από τον προβλεπόμενο βαθμό συσσώρευσης (22 έως 42% χαμηλότερη) και βραχύτερη τελική ημίσεια ζωής 40 έως 55 ώρες (ημίσεια ζωής εφάπαξ δόσης 52 έως 76 ώρες). Έχει επίσηςδειχθεί ότι η εφαιβιρένζη επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις στη ραλτεγκραβίρη (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) είναι μειωμένες παρουσία εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5, Πίνακα 1). Παρότι τα δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι η εφαιβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο αυξημένων όσο και μειωμένων εκθέσεων στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχωρηγούνται με εφαιβιρένζη *in vivo*. Η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης δεν είναι σαφής.

Ο μεταβολισμός της εμτρισिताμπίνης είναι περιορισμένος. Ο βιομετασχηματισμός της εμτρισिताμπίνης περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και το σχηματισμό των

3'-σουλφοξειδίου διαστερομερών (περίπου το 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-Ο-γλυκουρονίδιο (περίπου το 4% της δόσης). Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε η δισοπροξιλική τενοφοβίρη ούτε η τενοφοβίρη αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP. Ούτε η η εμτρισιταμπίνη ούτε η τενοφοβίρη ανέστειλαν *in vitro* το μεταβολισμό δραστικής ουσίας που διαμεσολαβείται από όλες τις κύριες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 που συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό δραστικής ουσίας. Επίσης, η εμτρισιταμπίνη δεν ανέστειλε την ουριδινό- 5'- διφωσφογλυκουρονυλική τρανσφεράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Η εφαβιρένζη έχει σχετικά μακρά τελική ημίσεια ζωής τουλάχιστον 52 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις (βλ. επίσης δεδομένα από τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας που περιγράφεται παραπάνω) και 40 έως 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 έως 34% μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης εφαβιρένζης ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη εφαβιρένζη.

Μετά την από στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της εμτρισιταμπίνης ήταν περίπου 10 ώρες. Η εμτρισιταμπίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών με την πλήρη ανάκτηση της δόσης να επιτυγχάνεται στα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της εμτρισιταμπίνης ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της εμτρισιταμπίνης ήταν 307 ml/min.

Μετά την από στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τενοφοβίρης ήταν περίπου 12 έως 18 ώρες. Η τενοφοβίρη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών τόσο μέσω διήθησης όσο και μέσω ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70 έως 80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μέσος όρος της φαινόμενης κάθαρσης της τενοφοβίρης ήταν περίπου 307 ml/min. Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 210 ml/min, που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό δεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση συνιστά σημαντικό μέρος της αποβολής της τενοφοβίρης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με εφαβιρένζη, εμτρισιταμπίνη ή τενοφοβίρη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης είναι παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στην εφαβιρένζη αλλά δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικές στην εφαβιρένζη.

Εθνικότητα

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι Ασιάτες ασθενείς και οι ασθενείς από Νήσους του Ειρηνικού μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στην εφαβιρένζη αλλά δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στην εφαβιρένζη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με το συνδυασμό εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική των εφαβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μετά από συγχορήγηση των μεμονωμένων φαρμακοτεχνικών μορφών ή ως συνδυασμός εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων μεμονωμένων σκευασμάτων εμτρισιταμπίνης 200 mg ή δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας προσδιορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη της θεραπείας (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν η κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min, ήπια δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=50 έως 79 ml/min, μετρίου βαθμού δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=30 έως 49 ml/min και σοβαρή δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=10 έως 29 ml/min).

Η μέση έκθεση στην εμτρισιταμπίνη (%CV) αυξήθηκε από 12 μg•h/ml (25%) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 20 μg•h/ml (6%), 25 μg•h/ml (23%) και 34 μg•h/ml (6%), σε ασθενείς με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Η μέση έκθεση στην τενοφοβίρη (%CV) αυξήθηκε από 2.185 ng•h/ml (12%) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) και 15.985 ng•h/ml (45%), σε ασθενείς με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που χρειάζονται αιμοδιάλυση, η έκθεση στη δραστική ουσία μεταξύ των συνεδριών αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53 μg•h/ml (19%) εμτρισιταμπίνης και εντός 48 ωρών φτάνοντας τα 42.857 ng•h/ml (29%) τενοφοβίρης.

Η φαρμακοκινητική της εφαβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λιγότερο από 1% της δόσης της εφαβιρένζης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση σε εφαβιρένζη πιθανότατα είναι ελάχιστη.

Ο συνδυασμός εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται ρύθμιση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική των εφαβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με ηπατική δυσλειτουργία. Ο συνδυασμός εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ο συνδυασμός εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης εφαβιρένζης, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στη μεμονωμένη περίπτωση ασθενούς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh-Turcotte), δεικνύοντας πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων εφαβιρένζης δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Α κατά Child-Pugh-Turcotte) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Υπήρξαν ανεπαρκή δεδομένα για να καθοριστεί εάν η μετρίου βαθμού ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Β ή Γ κατά Child-Pugh-Turcotte) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της εφαβιρένζης.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια. Γενικά, η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης σε ασθενείς με HBV λοίμωξη ήταν παρόμοια με αυτή των υγιών ατόμων και των ασθενών με HIV λοίμωξη.

Σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την κατάταξη CPT, χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδηλώνοντας ότι στα άτομα αυτά δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εφαβιρένζη

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με την εφαβιρένζη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων σε κυνομόλογους πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαβιρένζη για ≥ 1 έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία των χοληφόρων υποχώρησε με τη διακοπή της δοσολογίας. Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους ίνωση των χοληφόρων. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαβιρένζη για ≥ 1 έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση.

Η εφαβιρένζη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος στις συμβατικές δοκιμές γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογένεσης κατέδειξαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών και πνευμονικών όγκων σε θηλυκούς ποντικούς αλλά όχι σε αρσενικούς ποντικούς. Ο μηχανισμός σχηματικού όγκων και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Οι μελέτες καρκινογένεσης στους αρσενικούς ποντικούς και στους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν αρνητικές.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα κατέδειξαν αυξημένη εμβρυϊκή απορρόφηση σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών που έλαβαν εφαβιρένζη. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε 3 από τα 20 έμβρυα/νεογνά κυνομόλογων πιθήκων που έλαβαν εφαβιρένζη, στους οποίους οι δόσεις που χορηγήθηκαν είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκαν ανεγκεφαλία και ετερόπλευρη ανοφθαλμία με δευτερογενή διόγκωση της γλώσσας σε ένα έμβρυο, μικροφθαλμία σε ένα άλλο και λυκόστομα σε ένα τρίτο.

Εμτρισιταμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την εμτρισιταμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δισοπροξιλική τενοφοβίρη

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μείωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη μείωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμασία Ames, και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία απρογραμμάτιστης σύνθεσης DNA (UDS) σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο

χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι είναι απίθανο να σχετίζονται με τον άνθρωπο.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Συνδυασμός εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

Μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας ενός μηνός ή λιγότερο με το συνδυασμό αυτών των δύο συστατικών δεν έδειξαν επιδείνωση των τοξικολογικών επιδράσεων σε σύγκριση με μελέτες με τα μεμονωμένα συστατικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)
Στεατικό μαγνήσιο
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες όταν φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με ενσωματωμένο αφυγραντικό γέλης πυριτίου.

Μεγέθη συσκευασίας: 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 90 (3x30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 δισκίων).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1263/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Φεβρουαρίου 2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 7 Νοεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαιβιρένζης, 200 mg εμτρισιταμπίνης και 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (ως ηλεκτρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, εάν δεν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: _____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1263/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ για φιάλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαβιρένζης, 200 mg εμτρισιταμπίνης και 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (ως ηλεκτρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, εάν δεν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: _____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Πώς να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka και ποια είναι η χρήση του

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka περιέχει τρεις δραστικές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV):

- Η εφαβιρένζη είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)
- Η εμτρισιταμπίνη είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- Η τενοφοβίρη είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

Καθεμία από αυτές τις δραστικές ουσίες, επίσης γνωστές ως αντιρετροϊκά φάρμακα, δρα παρεμβαίνοντας σε ένα ένζυμο (ανάστροφη μεταγραφάση) το οποίο είναι σημαντικό για τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka είναι μια θεραπευτική αγωγή για τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα και έχουν τη λοίμωξη HIV-1 υπό έλεγχο για τουλάχιστον τρεις μήνες. Οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν παρουσιάσει αποτυχία σε προηγούμενη αγωγή για HIV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην εφαβιρένζη, στην εμτρισιταμπίνη, στη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.**
- **εάν έχετε καρδιακή πάθηση, όπως είναι ένα μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT και που σας θέτει σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρών προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (Torsade de Pointes).**
- εάν οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούδες, αδελφοί ή αδελφές) έχει πεθάνει αιφνιδίως λόγω καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών όπως είναι το κάλιο ή το μαγνήσιο στο αίμα σας.
- **εάν παίρνετε ήδη οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka»):**
 - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας ή άλλων αλλεργιών)
 - **βεπριδύλη** (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση καρδιακής νόσου)
 - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του στομαχικού καύσου)
 - **ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C)
 - **αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας** (για παράδειγμα, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλ εργονοβίνη) (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ημικρανιών και των αθροιστικών πονοκεφάλων)
 - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιούνται για να σας βοηθούν να κοιμηθείτε)
 - **πιμοξίδη, ιμιπραμίνη, αμιτριπυλίνη ή κλομιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
 - **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (φυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
 - **βορικοναζόλη** (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - **φλεκαϊνίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ακανόνιστου καρδιακού παλμού)
 - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
 - **αντιμυκητιασικοί παράγοντες της σειράς τριαζόλης**
 - **ορισμένοι ανθελονοσιακοί παράγοντες**
 - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή)

Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας. Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες ή να εμποδίσει αυτά τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- Το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Ενώ παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να αναπτύσσετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες παθήσεις που συσχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.
- Πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση για όσο διάστημα παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας:**
 - **εάν παίρνετε άλλα φάρμακα** τα οποία περιέχουν εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη, τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, λαμβουδίνη ή διπιβαλική αδεφοβίρη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να

λαμβάνεται μαζί με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

- **εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν νεφρική νόσο** ή εάν οι εξετάσεις σας έχουν δείξει ότι έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν συνιστάται εάν έχετε μετρίου βαθμού έως σοβαρή νεφρική νόσο.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς σας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί τη λειτουργία των νεφρών σας.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν λαμβάνεται συνήθως με άλλα φάρμακα που μπορούν να βλάψουν τους νεφρούς σας (βλ. *Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). Εάν αυτό δεν μπορεί να αποφευχθεί, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη λειτουργία των νεφρών σας μια φορά την εβδομάδα.

- **εάν έχετε καρδιακή διαταραχή, όπως είναι το μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής πάθησης**, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, ή της κατάχρησης ουσιών ή οίονοπνευματωδών. Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας, εάν αισθάνεστε κατάθλιψη, κάνετε σκέψεις αυτοκτονίας ή κάνετε παράξενες σκέψεις (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).
- **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (σπασμοί ή επιληπτικές κρίσεις)** ή εάν λαμβάνετε αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή, όπως είναι η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη. Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει το επίπεδο του αντιεπιληπτικού φαρμάκου στο αίμα σας ώστε να διασφαλίσει ότι αυτό δεν επηρεάζεται ενόσω παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντιεπιληπτικό φάρμακο.
- **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή, έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή ηπατικών προβλημάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία ή μπορεί να σας αλλάξει το φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (βλ. παραπάνω στην παράγραφο 2, *Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

Εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας. Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη και η εμτρισιταμίνη, δύο από τις δραστικές ουσίες του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, επιδεικνύουν ορισμένη δραστικότητα έναντι του ιού της ηπατίτιδας B, παρότι η εμτρισιταμίνη δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία λοίμωξης από ηπατίτιδα B. Τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να επιδεινωθούν μετά την οριστική διακοπή του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ο γιατρός σας μπορεί τότε να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα προκειμένου να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία (βλ. παράγραφο 3, *Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

- Ανεξάρτητα από το εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία.

- **εάν είστε άνω των 65 ετών.** Έχει μελετηθεί ανεπαρκής αριθμός ασθενών άνω των 65 ετών. Εάν είστε άνω των 65 ετών και σας δοθεί συνταγή με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- **Μετά την έναρξη της αγωγής με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, προσέξτε για:**
 - **σημεία ζάλης, δυσκολίας στον ύπνο, υπνηλίας, δυσκολίας στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικών ονείρων.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά την 1^η ή 2^η ημέρα της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
 - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να προκαλέσει εξανθήματα. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φυσαλίδες ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν στο παρελθόν είχατε εμφανίσει εξάνθημα κατά τη διάρκεια λήψης άλλου NNRTI, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εξανθήματος με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
 - **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, μπορεί να εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που μπορεί να προϋπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλείστε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αυτοάνοσες διαταραχές (μια κατάσταση που συμβαίνει όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που ξεκινά στα χέρια και στα πόδια και προχωρά στον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

- **προβλήματα οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια λήψης της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Σημεία οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία άρθρωσης, οι ενοχλήσεις και οι πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, στο γόνατο και στον ώμο) και η δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλείστε ενημερώστε τον γιατρό σας.

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν λόγω βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας.

Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τον HIV με δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Συνολικά, οι επιδράσεις της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι βέβαιες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από οστεοπόρωση. Οι ασθενείς με οστεοπόρωση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα.

Παιδιά και έφηβοι

- **Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.** Η χρήση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka σε παιδιά και εφήβους δεν έχει μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Δεν πρέπει να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka με ορισμένα φάρμακα.

Αυτά αναφέρονται στην ενότητα *Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα κοινά φάρμακα και ορισμένα φυτικά σκευάσματα (συμπεριλαμβανομένου του St. John's wort), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Επίσης, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν εφαιβιρένζη (εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας), εμτρισιταμίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη, τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, ή λαμβουδίνη ή διπιβαλική αδεφοβίρη.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη (φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις)
- φοσκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, σιδοφοβίρη (φάρμακα για ιογενείς λοιμώξεις)
- αμφοτερικίνη B, πενταμιδίνη (φάρμακα για μυκητιάσεις)
- ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση των πόνων των οστών ή των μυών)

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα Ginkgo biloba. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να επηρεαστούν οι ποσότητες του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ή των άλλων φαρμάκων στο αίμα σας. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακά σας να δράσουν κατάλληλα ή να επιδεινώσει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- **Φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη (κατά της λοίμωξης HIV):** Η λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μαζί με άλλα αντιικά φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της διδανασίνης στο αίμα σας και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), τα οποία κάποιες φορές προκάλεσαν θάνατο, έχουν αναφερθεί σπάνια όταν φάρμακα που περιέχουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη και διδανασίνη

λαμβάνονται μαζί. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα σας χορηγήσει φάρμακα που περιέχουν τενοφοβίρη και διδανοσίνη.

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη λοίμωξη HIV:** Οι ακόλουθοι αναστολείς πρωτεάσης: δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη ή ριτοναβίρη ενισχυμένη με αταζαναβίρη ή σακουιναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει κάποιο εναλλακτικό φάρμακο ή να αλλάξει τη δοσολογία των αναστολέων πρωτεάσης. Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε μαραβιρόκη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C:** ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη, glecaprevir/pibrentasvir, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των λιπιδίων του αίματος (ονομάζονται επίσης στατίνες):** Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή συμβαστατίνη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα χοληστερόλης σας και θα εξετάσει την πιθανότητα να αλλάξει τη δόση της στατίνης, εάν χρειάζεται.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων/σπασμών (αντιεπιληπτικά):** Καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να μειώσει την ποσότητα του αντιεπιληπτικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει την ποσότητα της εφαιβιρένζης, ενός από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντιεπιληπτικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων,** συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης και του σχετιζόμενου με το AIDS συμπλέγματος mycobacterium avium: Κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να εξετάσει την πιθανότητα να αλλάξει τη δόση σας ή να σας χορηγήσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει επιπρόσθετη δόση εφαιβιρένζης για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιάσεων (αντιμυκητιασικά):** Ιτρακοναζόλη ή ποσακοναζόλη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να μειώσει την ποσότητα ιτρακοναζόλης ή ποσακοναζόλης στο αίμα σας. Ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντιμυκητιασικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας:** Ατοβακουνόνη/προγουανίλη ή αρτεμισιθέρας/λουμεφαντρίνη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να μειώσει την ποσότητα ατοβακουνόνης/προγουανίλης ή αρτεμισιθέρας/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (π.χ. Depo-Provera), ή ένα αντισυλληπτικό εμφύτευμα (π.χ. Implanon):** Πρέπει, επίσης να χρησιμοποιείται και μια αξιόπιστη μηχανική μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παράγραφο *Κύηση και θηλασμός*). Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να κάνει τη δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών λιγότερο πιθανή. Έχουν συμβεί εγκυμοσύνες σε γυναίκες που έπαιρναν εφαιβιρένζη, ένα από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ενώ χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικό εμφύτευμα, παρά το γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με εφαιβιρένζη μπορεί να προκαλέσει αποτυχία των αντισυλληπτικών.
- **Πραζικουαντέλη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από παρασιτικούς σκώληκες.
- **Σερτραλίνη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση της σερτραλίνης.
- **Μεταμιζόλη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού
- **Βουπροπιόνη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση της βουπροπιόνης.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (ονομάζονται ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου):** Όταν αρχίσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αποτραπεί η απόρριψη μοσχεύματος οργάνου**

(**λέγονται επίσης ανοσοκατασταλτικά**) όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους ή τακρόλιμους. Όταν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση του.

- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων στο αίμα): Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα Ginkgo biloba** (φυτικό σκεύασμα).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka και για 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης ώστε να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης (για παράδειγμα προφυλακτικό) μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένων των χορηγούμενων από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα εμφυτεύματα, ενέσιμα). Η εφαιβιρένζη, ένα από τα δραστικά συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, μπορεί να παραμείνει στο αίμα σας για ένα χρονικό διάστημα αφότου σταματήσει η αγωγή. Συνεπώς, πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε αντισυλληπτικά μέτρα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες αφότου σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Εάν είστε έγκυος, πρέπει να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μόνο εάν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγέννητα ζώα και σε μωρά γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη κατά την εγκυμοσύνη.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Εάν έχετε πάρει Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερείχε του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Τόσο ο ιός HIV όσο και τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στο μωρό σας.

- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- **Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να προκαλέσει ζάλη, μείωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία. Εάν επηρεαστείτε, μην οδηγήσετε και μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ένα δισκίο λαμβανόμενο κάθε ημέρα από το στόμα. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι (αυτό συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα) κατά προτίμηση πριν το βραδινό ύπνο. Αυτό μπορεί να κάνει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα, ζάλη, υπνηλία) λιγότερο ενοχλητικές. Καταπιείτε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ολόκληρο με νερό.

Πρέπει να λαμβάνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka κάθε ημέρα.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη χορήγηση ενός από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, μπορεί να σας δώσει, εμπιρσιταμίνη και/ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη ξεχωριστά ή μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος πάρα πολλά δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Είναι σημαντικό να μην παραλείπετε καμία δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka εντός 12 ωρών από την ώρα που συνήθως την παίρνετε, πάρτε την όσο το δυνατό πιο γρήγορα μπορείτε και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας στην κανονική της ώρα.

Εάν είναι περίπου η ώρα (λιγότερο από 12 ώρες) για την επόμενη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε έμετο το δισκίο (εντός 1 ώρας μετά τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka), πρέπει να πάρετε ένα άλλο δισκίο. Μην περιμένετε μέχρι την ώρα της επόμενης δόσης σας. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο, εάν κάνετε έμετο αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka χωρίς να

απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Η διακοπή του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Σε περίπτωση διακοπής του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Σε περίπτωση που παρουσιάζετε προβλήματα ή χρειάζεστε ρύθμιση της δόσης σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ξεχωριστά.

Όταν πλησιάζει να τελειώσει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka που έχετε, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Τότε, η θεραπεία του ιού μπορεί να γίνει πιο δύσκολη.

Εάν έχετε τόσο λοίμωξη HIV όσο και ηπατίτιδα Β, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας πρώτα. Οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ορισμένους ασθενείς που σταμάτησαν τη λήψη εμτρισιταμίνης ή δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (δύο από τα τρία συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Σε περίπτωση διακοπής του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία για την ηπατίτιδα Β. Μπορεί να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας για 4 μήνες αφότου σταματήσετε τη θεραπεία. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση της ηπατίτιδής σας, η οποία μπορεί να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα αφότου σταματήσετε τη θεραπεία, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για HIV μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθ'αυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
 - βαθειά ταχεία αναπνοή
 - υπνηλία
 - αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος) και στομαχικός πόνος.

Εάν νομίζετε ότι έχετε γαλακτική οξέωση, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε

100 ασθενείς):

- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, βλ. παράγραφο 2)
- πρήξιμο προσώπου, χειλιών, γλώσσας ή λαιμού
- επιθετική συμπεριφορά, σκέψεις αυτοκτονίας, παράξενες σκέψεις, παράνοια, ανικανότητα του ατόμου να σκέπτεται καθαρά, επίδραση στη διάθεση, το να βλέπει ή να ακούει κανείς πράγματα που στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις), απόπειρες αυτοκτονίας, μεταβολή προσωπικότητας (ψύχωση), κατατονία (μια κατάσταση όπου ο ασθενής καθίσταται ακίνητος και άφωνος για ένα διάστημα)
- πόνος στην κοιλιά (στομάχι) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- αμνησία, σύγχυση, σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), ασυνάρτητη ομιλία, τρόμος (τρέμουλο)
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, φαγούρα, ή πόνος στην κοιλιά (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- βλάβη στα νεφρικά σωληνάκια

Οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από τις προαναφερόμενες συμπεριλαμβάνουν παραλήρημα (εσφαλμένες πεποιθήσεις), νευρώση. Ορισμένοι ασθενείς προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα αυτά τείνουν να εμφανίζονται πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής πάθησης. Πάντα να ενημερώνετε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε αυτά τα συμπτώματα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο ήπαρ: εάν έχετε επίσης μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας B, μπορεί να σας συμβεί επιδείνωση της ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 3).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

- ηπατική ανεπάρκεια που μερικές φορές οδηγεί σε θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος. Τα περισσότερα περιστατικά αφορούσαν ασθενείς που έπασχαν ήδη από ηπατική νόσο, αλλά υπήρξαν και κάποιες λίγες αναφορές σε ασθενείς χωρίς καμία προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.
- φλεγμονή του νεφρού, συχνουρία και αίσθημα δίψας
- πόνος στη μέση λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει εάν οι νεφροί σας λειτουργούν κανονικά.
- μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα) η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- λιπώδες ήπαρ

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- ζάλη, πονοκέφαλος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων ερυθρών κηλίδων ή στιγμάτων μερικές φορές με δημιουργία φυσαλίδων και πρήξιμο του δέρματος) που μπορεί να είναι αλλεργικές αντιδράσεις
- αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο αίμα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μυϊκό πόνο και μυϊκή αδυναμία

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς):

- αλλεργικές αντιδράσεις
- διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας
- αίσθημα ανησυχίας ή κατάθλιψης
- δυσκολία στον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, υπνηλία
- πόνος, στομαχικός πόνος
- προβλήματα με την πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα, αίσθημα τυμπανισμού, αέρια (μετεωρισμός)
- απώλεια όρεξης
- κόπωση
- φαγούρα
- μεταβολές στο χρώμα του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες, που συχνά ξεκινά από τις παλάμες και τα πέλματα των ποδιών

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς στις λοιμώξεις)
- προβλήματα στο ήπαρ και στο πάγκρεας
- αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων (τριγλυκερίδια), χολερυθρίνης ή σακχάρου στο αίμα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε 100 ασθενείς):

- μυϊκή βλάβη, μυϊκός πόνος ή αδυναμία
- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- αίσθημα περιστροφής ή κλίσης (ίλιγγος), σφύριγμα, κουδούνισμα ή άλλος επιμένων ήχος στα αυτιά
- θολή όραση
- ρίγη
- διόγκωση των μαστών στους άνδρες
- μειωμένη σεξουαλική ορμή
- έξαψη
- ξηροστομία
- αυξημένη όρεξη

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο αίματος
- αυξήσεις της κρεατινίνης αίματος
- πρωτεΐνες στα ούρα
- αυξημένη χοληστερόλη αίματος

Η μυϊκή βλάβη, η μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), ο μυϊκός πόνος, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο αίματος μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

- δερματικό εξάνθημα με φαγούρα που οφείλεται σε αντίδραση στην ηλιακή ακτινοβολία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, εάν δεν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- Οι δραστικές ουσίες είναι η εφαιβιρένζη, η εμτρισιταμίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαιβιρένζης, 200 mg εμτρισιταμίνης και 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (ως ηλεκτρική). Τα άλλα συστατικά είναι:
- *Πυρήνας δισκίου:* μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, λαουρυλοθειικό νάτριο, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172), στεατικό μαγνήσιο, στεατυλοφουμαρικό νάτριο.
Επικάλυψη λεπτού υμενίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκης, οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172), οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172). Βλ. παράγραφο 2 «Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι χρώματος ανοικτού πορτοκαλί-ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα. Διαστάσεις δισκίου: 20 mm x 11 mm.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka διατίθεται σε φιάλες των 30 δισκίων, με πώμα ασφαλείας για παιδιά με ενσωματωμένο αφυγραντικό, το οποίο βοηθά στην προστασία των δισκίων σας από την υγρασία.

Είναι διαθέσιμες οι παρακάτω συσκευασίες: κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστές

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

KPKA 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

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

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

Italia**Suomi/Finland**

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

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

Κύπρος
Kl.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.