

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirena (efavirenzum), 200 mg emtricitabina (emtricitabinum) i 245 mg tenofoviridizoproksila (tenofovirum disoproxilum) (u obliku sukcinata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmom obložene tablete su svijetlonarančastoružičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova. Dimenzije tablete: 20 x 11 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je kombinacija fiksne doze efavirena, emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Indicirana je za liječenje odraslih osoba u dobi od 18 godina i više, koje su inficirane humanim virusom imunodeficijencije-1 (HIV-1), s virološkom supresijom razina HIV-1 RNA na < 50 kopija/ml na trenutnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji tijekom više od tri mjeseca. Prije započinjanja prvog režima antiretrovirusnog liječenja, bolesnici nisu smjeli doživjeti virološki neuspjeh na bilo koju raniju antiretrovirusnu terapiju i mora biti ustanovljeno da nisu nosili sojeve virusa s mutacijama koje pokazuju značajnu rezistenciju na bilo koju od tri komponente koje sadrži Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Dokaz koristi efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila prvenstveno se temelji na podacima 48-tjednog kliničkog ispitivanja u kojem su bolesnici sa stabilnom virološkom supresijom na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji prešli na uzimanje efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 5.1). Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao niti na onima sa značajnim prethodnim liječenjima.

Nema dostupnih podataka koji bi poduprli primjenu kombinacije efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i drugih antiretrovirusnih tvari.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Preporučena doza lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je jedna tableta dnevno primijenjena peroralno.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnik treba što prije uzeti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, a prošlo je više od 12 sati i uskoro je vrijeme za uzimanje sljedeće doze, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povraća unutar 1 sata od uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, treba uzeti još jednu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Kako bi se povećala tolerancija na efavirenz s obzirom na nuspojave na živčanom sustavu, preporučuje se uzimanje prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Predviđa se izloženost tenofoviru (AUC) približno 30% manja nakon uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.2). Podaci o kliničkim učincima smanjenja farmakokinetičke izloženosti nisu dostupni. U bolesnika s virološkom supresijom može se očekivati ograničen klinički značaj ovog smanjenja (vidjeti dio 5.1).

Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ili kada je nužno prilagođavanje doze, postoje odvojeni pripravci efavirena, emtricitabina i tenofovirdizoproksila. Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

U slučaju prekida terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nužno je uzeti u obzir dugo poluvrijeme efavirena (vidjeti dio 5.2) te duga unutarstanična poluvremena emtricitabina i tenofovira. Zbog varijabilnosti ovih parametara među bolesnicima i mogućnosti razvoja rezistencije moraju se konzultirati smjernice za liječenje inficiranih HIV-om, a treba uzeti u obzir i razlog prekida terapije.

*Prilagođavanje doze:* Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka istodobno primjenjuje s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, može se uzeti u obzir davanje dodatnih 200 mg efavirena dnevno (ukupno 800 mg) (vidjeti dio 4.5).

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se starijim osobama treba davati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se davanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s blagom bolešću jetre (Child-Pugh-Turcotte (CPT), stadij A) mogu se liječiti uobičajenom preporučenom dozom lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Nužno je pomno pratiti dolazi li u bolesnika do razvoja nuspojava, naročito do simptoma od strane živčanog sustava povezanih s efavirenom (vidjeti

dijelove 4.3 i 4.4).

Ako se prekine liječenje lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u bolesnika koji su istodobno inficirani virusima HIV-a i HBV-a te bolesnike treba pomno nadzirati zbog pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

#### Način primjene

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablete treba cijele progutati s vodom, jednom dnevno.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin). Kompeticija efavirenza za citokrom P450 (CYP) 3A4 može dovesti do inhibicije metabolizma i stvoriti mogućnost ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (na primjer, srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanih značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi. Do ovog učinka dolazi zbog indukcije CYP3A4 ili P-glikoproteina (P-gp) efavirenzom i može dovesti do gubitka terapijskog učinka elbasvira/grazoprevira (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s vorikonazolom. Efavirenz značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi, dok vorikonazol značajno povećava koncentraciju efavirenza u plazmi. Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kombinirani lijek s fiksnim dozama, doza efavirenza ne može se mijenjati (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika smanjenih koncentracija u plazmi i smanjenih kliničkih učinaka efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika koji imaju:

- u obiteljskoj anamnezi iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu ili neko drugo kliničko stanje za koje je poznato da produljuje QTc interval.
- anamnezu simptomatskih srčanih aritmija ili klinički značajne bradikardije ili kongestivnog srčanog zatajenja popraćenog smanjenom ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke.
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju.

Istodobna primjena s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval (proaritmici).

Ti lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III,
- neuroleptike, antidepressive,
- određene antibiotike uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola,
- određene neselektivne antihistaminike (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,

- određene antimalarike,
- metadon (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se, kao fiksna kombinacija, ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadržavaju iste djelatne komponente, emtricitabin ili tenofoviridizoproksil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. kod istodobne primjene rifampicina (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se ne smije primjenjivati zajedno s drugim analogima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofoviralafenamid.

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i didanozina jer se izloženost didanozinu značajno povećava u slučaju istodobne primjene tenofoviridizoproksila, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom (vidjeti dio 4.5). Postoje izvješća o rijetkim slučajevima pankreatitisa i laktacidoze, koji su katkada imali smrtni ishod.

Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilapreva se ne preporučuje jer se očekuje da će se koncentracija velpatasvira i voksilapreva u plazmi smanjiti nakon istodobne primjene s efavirenzom što će dovesti do smanjenog terapijskog učinka sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilapreva (vidjeti dio 4.5).

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta *Ginkgo bilobe* (vidjeti dio 4.5).

##### Prelazak s režima antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze (IP)

Trenutno raspoloživi podaci ukazuju na sljedeći trend: u bolesnika koji se liječe režimom antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze prelazak na efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil može dovesti do smanjenog odgovora na terapiju (vidjeti dio 5.1). Te bolesnike nužno je pomno pratiti radi mogućnosti povećanja virusnog opterećenja te, budući da se sigurnosni profil efavirenza razlikuje od profila inhibitora proteaze, potrebno ih je pratiti radi moguće pojave nuspojava.

##### Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi zbog toga trebali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

##### Prijenos HIV-a

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

##### Učinak hrane

Uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s hranom može povećati izloženost efavirenu (vidjeti dio 5.2) te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

### Bolest jetre

Nisu ustanovljene farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u bolesnika sa značajnim postojećim oštećenjima funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da se efavirenz primarno metabolizira putem CYP sustava, potreban je oprez pri davanju lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre. Te bolesnike potrebno je pomno pratiti radi pojave nuspojava efavirena, naročito simptoma na živčanom sustavu. Nužno je periodički vršiti laboratorijske testove kako bi se procijenila njihova bolest jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Postoje li dokazi o pogoršanju bolesti jetre ili stalno povišenje serumskih transaminaza za više od 5 puta iznad gornje granice normalnog raspona, nužno je procijeniti koristi nastavka terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka prema mogućim rizicima značajne toksičnosti za jetru. U tih bolesnika mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije (vidjeti dio 4.8).

Praćenje jetrenih enzima preporučuje se i u bolesnika koji primaju druge lijekove uz koje je vezana toksičnost za jetru.

### *Događaji povezani s jetrom*

Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o zatajenju jetre i u bolesnika bez prethodno postojećih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika (vidjeti dio 4.8). Nužno je uzeti u obzir praćenje jetrenih enzima kod svih bolesnika, bez obzira na prethodno postojeće poremećaje funkcije jetre ili druge faktore rizika.

### *Bolesnici s istodobnom infekcijom virusom HIV-a i virusom hepatitisa B (HBV) ili C (HCV)*

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni CART-om izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava.

U cilju optimalnog liječenja infekcije HIV-om u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom HBV-a, liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje HIV-a.

U slučaju istodobne antivirusne terapije hepatitisa B ili C, potrebno je također pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u liječenju kronične infekcije virusom HBV-a. Emtricitabin i tenofovir su u farmakodinamičkim ispitivanjima pojedinačno i u kombinaciji pokazali aktivnost protiv HBV-a (vidjeti dio 5.1). Ograničeno kliničko iskustvo navodi na zaključak da emtricitabin i tenofoviridizoproksil posjeduju anti-HBV aktivnost kada se upotrebljavaju u antiretrovirusnoj kombiniranoj terapiji za kontrolu infekcije HIV-om. Prekid liječenja efavirenom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno inficirane HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka treba pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje četiri mjeseca nakon prekida liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ako je to prikladno, može biti opravdano nastaviti terapiju za hepatitis B. U bolesnika s

uznapredovalom bolesti jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja, jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

### Produljenje QTc intervala

Opazeno je produljenje Qc intervala kod primjene efavirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Za bolesnike s povećanim rizikom od *torsade de pointes* ili koji primaju lijekove za koje je poznat rizik od razvoja *torsade de pointes* potrebno je razmotriti zamjenu za efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil.

### Psihijatrijski simptomi

Postoje izvješća o psihijatrijskim nuspojavama u bolesnika koji su uzimali efavirenz. Čini se da u bolesnika s povijesti bolesti psihijatrijskih poremećaja postoji veći rizik od ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. Posebno je uočena češća teška depresija u osoba s depresijom u anamnezi. Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o teškoj depresiji, samoubojstvu, halucinacijama, ponašanju sličnome psihozi i katatoniji. Bolesnike treba uputiti da se, osjete li simptome poput teške depresije, psihoze ili samoubilačkih ideja, moraju odmah obratiti svojem liječniku radi procjene moguće povezanosti tih simptoma s upotrebom efavirena te, ako je tako, radi utvrđivanja nadmašuje li rizik uslijed nastavka terapije koristi od terapije (vidjeti dio 4.8).

### Simptomi vezani uz živčani sustav

U bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali 600 mg efavirena dnevno često su uočene nuspojave koje između ostalog uključuju omaglicu, nesanicu, somnolenciju, smanjenu koncentraciju i abnormalne snove. Omaglica je uočena i u kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom i tenofovir dizoproksilom. U kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom prijavljeni su slučajevi glavobolje (vidjeti dio 4.8). Simptomi od strane živčanog sustava povezani s efavirenzom obično počinju tijekom prvog ili prva dva dana terapije i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Bolesnicima treba objasniti da će se, ako se pojave, ti česti simptomi vjerojatno ublažiti tijekom trajanja terapije te da se na temelju njih ne može predvidjeti naknadna pojava bilo kakvih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

### Napadaji

U bolesnika koji primaju efavirenz uočene su konvulzije, obično uz pozitivnu anamnezu napadaja. U bolesnika koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno metaboliziraju u jetri, poput fenitoina, karbamazepina i fenobarbitala, može postojati potreba za povremenom kontrolom razine ovih lijekova u plazmi. U ispitivanju interakcija među lijekovima, koncentracije karbamazepina u plazmi smanjile su se kada je karbamazepin primjenjivan istodobno s efavirenzom (vidjeti dio 4.5). Oprez je potreban kod svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

### Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se davanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje doziranja emtricitabina i tenofovir dizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Treba izbjegavati primjenu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka istodobno s primjenom ili nakon nedavne primjene nefrotoksičnog lijeka. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovira, interleukina-2), nužno je jednom tjedno provjeravati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s čimbenicima rizika za poremećaj funkcije bubrega koji su liječeni tenofovir dizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

Krka primjenjuje istodobno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Pri primjeni tenofoviridizoproksila u kliničkoj praksi, zabilježeno je zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se izračunati klirens kreatinina u svih bolesnika prije nego se započne terapija lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka te pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i razinu fosfata u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u bolesnika bez bubrežnih čimbenika rizika. U bolesnika s anamnezom bubrežne disfunkcije ili rizikom od poremećaja funkcije bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Ako je razina fosfata u serumu  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) ili ako se klirens kreatinina smanji na  $< 50$  ml/min u bilo kojeg bolesnika koji prima Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, uključujući mjerenja koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kombinirani lijek i intervali doziranja pojedinačnih komponenti ne mogu se mijenjati, liječenje lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mora se prekinuti u bolesnika u kojih je potvrđen klirens kreatinina  $< 50$  ml/min ili u kojih je razina fosfata u serumu snižena na  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok. Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje odvojeni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila.

#### Učinci na kosti

U kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 144 tjedna i u kojem je uspoređivan tenofoviridizoproksil sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje je liječene skupine zapaženo malo smanjenje mineralne gustoće kosti kuka i kralježnice. Smanjenje mineralne gustoće kosti kralježnice i promjene koštanih biomarkera od početne vrijednosti bile su pri 144 tjedna značajno veće u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom. Smanjenje mineralne gustoće kosti kuka bilo je značajno veće u toj skupini do 96-og tjedna. Međutim, tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kosti.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. U bolesnika s osteoporozom i visokim rizikom od prijeloma potrebno je razmotriti druge režime liječenja.

Abnormalnosti na kostima (koje rijetko pridonose prijelomima) mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (vidjeti dio 4.8). U slučaju sumnje na koštane abnormalnosti potrebno je odgovarajuće se konzultirati.

#### Reakcije na koži

Zabilježen je blag do umjeren osip pri uzimanju pojedinačnih komponenti efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila. Osip povezan s komponentom efavirenzom obično nestaje u nastavku terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu poboljšati podnošljivost i ubrzati nestajanje osipa. U manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom zabilježen je teški oblik osipa s mjehurima, vlažna deskvamacija ili ulceracija (vidjeti dio 4.8). Incidencija multififormnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%. Primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mora se prekinuti ako se u bolesnika razvije težak



osip povezan s nastajanjem mjehura, deskvamacija, uključenost sluznica ili povišena tjelesna temperatura. Iskustva s efavirenzom u bolesnika koji su prekinuli uzimanje drugih antiretrovirusnih lijekova klase NNRTI ograničena su. Uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne preporučuje se bolesnicima u kojih se tijekom uzimanja NNRTI lijekova pojavila po život opasna kožna reakcija (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

#### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

#### Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

#### Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

#### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

#### Bolesnici s mutacijama virusa HIV-1

Primjenu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka treba izbjegavati u bolesnika inficiranih virusom HIV-1 s mutacijama K65R, M184V/I ili K103N (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

## Starije osobe

Efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil nije ispitivan u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne ili jetrene funkcije pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (vidjeti dio 4.2).

## Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Obzirom da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir dizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu se pojaviti i s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka. Ispitivanja interakcija s ovim tvarima provedena su samo u odraslih.

Kao lijek s fiksnom kombinacijom doza, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže te iste komponente, emtricitabin ili tenofovir dizoproksil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka se ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka se ne smije primjenjivati istodobno s drugim analogima citidina, kao što je lamivudin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofovir alafenamid.

Efavirenz djeluje kao *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Spojevi koji su supstrati ovih enzima mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom. Efavirenz može biti induktor CYP2C19 i CYP2C9; međutim *in vitro* je opažena i inhibicija pa neto učinak istodobne primjene sa supstratima ovih enzima nije jasan (vidjeti dio 5.2).

Izloženost efavirenu može biti povećana kada se primjenjuje s lijekovima (na primjer, ritonavinom) ili hranom (na primjer, sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Spojevi ili biljni pripravci (na primjer, ekstrakt *Ginkgo biloba* i gospina trava), koji induciraju ove enzime, mogu dovesti do smanjenja koncentracije efavirena u plazmi. Istodobna primjena gospine trave je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta *Ginkgo biloba* (vidjeti dio 4.4).

*In vitro* i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su da je potencijal za interakcije emtricitabina i tenofovir dizoproksila s drugim lijekovima, posredovane CYP sustavom, nizak.

## Test interakcije kanabinoide

Efavirenz se ne veže za kanabinoidne receptore. S nekim testovima za probir zabilježeni su lažno pozitivni rezultati kanabinoidnih testova urina u neinficiranih i HIV-om inficiranih ispitanika koji su primili efavirenz. U takvim se slučajevima preporučuje potvrditi pozitivan rezultat specifičnijom metodom kao što je plinska kromatografija/masena spektrometrija.

## Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka se ne smije uzimati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimizidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovih metabolizama može dovesti to ozbiljnih i po život opasnih učinaka (vidjeti dio 4.3).

## Elbasvir/grazoprevir

Istodobna primjena Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i elbasvira/grazoprevira kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.3 i tablicu 1).

#### *Vorikonazol*

Istodobna primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana. Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lijek s kombinacijom fiksnih doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne smiju primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1).

#### *Gospina trava (Hypericum perforatum)*

Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadržavaju gospinu travu je kontraindicirana. Razine efavirenza u plazmi mogu biti snižene u slučaju istodobnog uzimanja gospine trave jer ona inducira enzime koji metaboliziraju lijek i/ili transportne proteine. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba prestati s njezinim uzimanjem te se moraju provjeriti razine virusa i, ako je moguće, razine efavirenza. Razine efavirenza mogu se povećati s prestankom uzimanja gospine trave. Indukcijski učinak gospine trave može perzistirati najmanje 2 tjedna nakon prestanka njezinog uzimanja (vidjeti dio 4.3).

#### *Lijekovi koji produljuju QT interval:*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval i mogu dovesti do *torsade de pointes*, kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i antidepresivi, određeni antibiotici uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola, određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, određeni antimalarici i metadon (vidjeti dio 4.3).

#### Istodobna primjena koja se ne preporučuje

##### *Atazanavir/ritonavir*

Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporučene doze za atazanavir/ritonavir kada se primjenjuje u kombinaciji s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom. Iz tog se razloga ne preporučuje istodobna primjena atazanavira/ritonavira i lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (vidjeti Tablicu 1).

##### *Didanozin*

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i didanozina (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 1).

##### *Sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir*

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 1).

##### *Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima*

Kako se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju putem bubrega, istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istodobno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka istodobno s primjenom ili nakon nedavne primjene nefrotoksičnog lijeka. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

#### Druge interakcije

Interakcije između efavirenza/emtricitabina/tenofovira ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u nastavku u Tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dvaput na dan kao „b.i.d.”, jedanput na dan kao „q.d.” i svakih 8 sati kao „q8h”). U zagradama su prikazani 90%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

**Tablica 1: Interakcije između efavirenza/emtricitabina/tenofovidizoproksila ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova**

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovidizoproksil 245 mg)
<b>ANTIINFEKTIVNI LIJEKOVI</b>		
<b>Antivirusni lijekovi protiv HIV-a</b>		
<b>Inhibitori proteaze</b>		
atazanavir/ritonavir/tenofovidizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10)  Istodobna primjena atazanavira/ritonavira s tenofovirom dovela je do povećane izloženosti tenofovira. Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje u radu bubrega.	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira/ritonavira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4). * U usporedbi s atazanavirom 300 mg/ritonaviro 100 mg q.d. koji se uzima navečer, bez efavirenza. Ovo smanjenje vrijednosti C <sub>min</sub> atazanavira moglo bi negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** temeljeno na usporedbi prijašnjih podataka.  Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s atazanavirom/ritonaviro 100 mg q.d.	
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  * manje od preporučenih doza; slični rezultati očekuju se s	darunavir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (indukcija CYP3A4)  efavirenz:	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u kombinaciji s darunavirom/ritonaviro 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C <sub>min</sub> darunavira. Ako će se

preporučenim dozama.	AUC: ↑ 21% Cmin: ↑ 17% Cmax: ↑ 15% (inhibicija CYP3A4)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka primjenjivati u kombinaciji s
darunavir/ritonavir/tenofovir dizoprosil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)  * manje od preporučene doze	darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔  tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	darunavirom/ritonavirirom, treba primjenjivati režim darunavira/ritonavira 600/100 mg dvaput na dan. Darunavir/ritonavir trebaju se uzimati pažljivo u kombinaciji s lijekom
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana. Zbog različitih puteva eliminacije ne očekuje se nikakva interakcija.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Pogledajte redak za ritonavir u nastavku. Može biti indiciran nadzor funkcije bubrega, osobito u bolesnika s postojećom sistemskom bolešću ili bolešću bubrega te u bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i fosamprenavir/ritonavir mogu se uzimati zajedno bez prilagođavanja doze.
fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Pogledajte redak za ritonavir u nastavku.
fosamprenavir/ritonavir/tenofovir dizoprosil	Interakcija nije ispitana.	
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) Cmin: ↓ 40%  Slično smanjenje izloženosti indinaviru uočeno je kada je indinavir u dozi 1000 mg q8h davan zajedno s efavirenzom u dozi 600 mg q.d. (indukcija CYP3A4) Podatke o istodobnoj primjeni efavirenzsa s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u dijelu za ritonavir u nastavku.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za indinavir ako se on dozira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Iako nije ustanovljen klinički značaj smanjenih koncentracija indinavira, prilikom odabira režima koji sadrži i komponentu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka efavirenz i indinavir nužno je uzeti u obzir opseg farmakokinetičke interakcije.
indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔  emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔	
indinavir/tenofovir dizoprosil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔  tenofovir:	

	AUC: ↔ Cmax: ↔	
lopinavir/ritonavir/tenofovir dizoproksil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)  Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaj rada bubrega.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za lopinavir/ritonavir kada se primjenjuje s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ne preporučuje se istodobna primjena lopinavira/ritonavira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/efavirenz  tablete lopinavira/ritonavira/efavirenza (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Značajno smanjenje izloženosti lopinaviru zbog koje je nužno prilagođavanje doze lopinavira/ritonavira. U slučaju uzimanja dva puta dnevno u kombinaciji s efavirenzom i dva NRTI lijeka, 533/133 mg lopinavira/ritonavira (meke kapsule) dovodi do sličnih koncentracija lopinavira u plazmi u usporedbi s lopinavirom/ritonavirom (meke kapsule) u dozi 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirenza (podaci iz prošlosti).  Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40%  Koncentracije lopinavira: slične dozi lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dvaput dnevno bez efavirenza. Kada se primjenjuje zajedno s efavirenzom, nužno je podešavanje doze lopinavira/ritonavira. Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u dijelu za ritonavir u nastavku.	
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	ritonavir: AUC ujutro: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) AUC navečer: ↔ Cmax ujutro: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Cmax navečer: ↔ Cmin ujutro: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) Cmin navečer: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50)  efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) Cmax: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) Cmin: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) (inhibicija oksidativnog metabolizma u kojem sudjeluju enzimi CYP)  Kada je efavirenz davan s ritonavirom u dozi	Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira u dozama od 600 mg s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka daje s niskim dozama ritonavira, nužno je uzeti u obzir veću mogućnost pojave štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.

	500 mg ili 600 mg dvaput dnevno, bolesnici nisu dobro podnosili tu kombinaciju (na primjer, dolazilo je do omaglica, mučnina, parastezije i povećanja vrijednosti enzima jetre). Nije dostupno dovoljno podataka o toleranciji efavirenza u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg, jednom ili dvaput dnevno).	
ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
ritonavir/tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir iznad.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za sakvinavir/ritonavir kada se primjenjuje s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka. Ne preporučuje se istodobna primjena sakvinavira/ritonavira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ne preporučuje se davanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.
sakvinavir/ritonavir/tenofovirdizoprosil	Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada je tenofovirdizoprosil primjenjivan istodobno sa sakvinavirom ojačanim ritonaviro.	
sakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
<b>Antagonist CCR5</b>		
maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) Cmax: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62)  Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadržava maravirok.
maravirok/tenofovirdizoprosil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↔ Cmax: ↔  Koncentracije tenofovira nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	
maravirok/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
<b>Inhibitor prijenosa niza integrale</b>		
raltegravir/efavirenz (400 mg u jednoj dozi /-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% Cmax: ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovi r disoproxil Krka i raltegravir mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
raltegravir/tenofovirdizoprosil (400 mg b.i.d./-)	raltegravir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% Cmax: ↑ 64% (mehanizam interakcije nije poznat)  tenofovir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% Cmax: ↓ 23%	

raltegravir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
<b>Lijekovi klase NRTI i NNRTI</b>		
lijekovi klase NRTI/efavirenz	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcije efavirenta i lijekova klase NRTI osim lamivudina, zidovudina i tenofoviridizoproksila. Nisu ustanovljene klinički značajne interakcije niti se one očekuju jer se lijekovi klase NRTI metaboliziraju drukčijim putem od efavirenta i nije vjerojatno da bi se natjecali za iste metaboličke enzime i putove eliminacije.	Zbog sličnosti između lamivudina i emtricitabina, komponenti lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se ne bi trebala davati istodobno s lamivudinom (vidjeti dio 4.4).
lijekovi klase NNRTI/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	Budući da se korištenje dvaju lijekova klase NNRTI nije pokazalo korisnim u smislu djelotvornosti i sigurnosti, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i nekog drugog lijeka klase NNRTI.
didanozin/tenofoviridizoproksil	Istodobna primjena tenofoviridizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60%, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Postoje izvješća o rijetkim slučajevima pankreatitisa i laktacidoze, ponekad smrtnog ishoda. Istodobna primjena tenofoviridizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg dnevno povezana je sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, čemu je mogući uzrok unutarstanična interakcija koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Terapija sa smanjenom dozom didanozina od 250 mg koja se primjenjuje zajedno s tenofoviridizoproksilom u nekoliko je ispitivanih kombinacija povezana s izvješćima o visokim stopama virološkog neuspjeha.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i didanozina (vidjeti dio 4.4).
didanozin/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	
didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
<b>Antivirusni lijekovi protiv hepatitisa C</b>		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	elbasvir: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a - učinak na elbasvir)  grazoprevir: AUC: ↓ 83% C <sub>max</sub> : ↓ 87% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na grazoprevir)	Istodobna primjena efavirenta/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i elbasvira/grazoprevira kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj učinak posljedica je značajnih smanjenja koncentracija elbasvira/grazoprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A4 ili P-gp-a. za više informacija pogledajte



	<p>efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>sažetke opisa svojstava lijeka za elbasvir/grazoprevir.</p>
<p>boceprevir/efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)</p>	<p>boceprevir: AUC: ↔ 19%* C<sub>max</sub>: ↔ 8% C<sub>min</sub>: ↓ 44%</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ 20% C<sub>max</sub>: ↔ 11% (indukcija CYP3A– učinak na boceprevir) *0-8 sati</p> <p>Bez učinka (↔) odgovara smanjenju procijenjenog omjera srednjih vrijednosti za ≤ 20% ili povećanju procijenjenog omjera srednjih vrijednosti za ≤ 25%.</p>	<p>Najniže koncentracije boceprevira u plazmi bile su snižene kad se primjenjivao s efavirenzom, sastojkom lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Klinički ishod ovog opaženog smanjenja najniže koncentracije boceprevira nije izravno procijenjen.</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabine/tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	<p>Nema preporučenih prilagodbi doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovir dizoproksilom, uključujući bolesti bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36)</p>	<p>Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira smanjiti koncentraciju velpatasvira i voksilaprevira u plazmi. Primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka zajedno sa</p>

	<p>Cmin: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	sofosbuvikom/velpatasvirom ili sofosbuvikom/velpatasvirom/voksilaprevikom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovidizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Interakcija ispitana samo sa sofosbuvikom/velpatasvirom.</p> <p><i>Očekivano:</i> voksilaprevir: ↓</p>	
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovidizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) Cmin: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka i sofosbuvir mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doziranja.
simeprevir/efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) Cmax: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) Cmin: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Bez učinka (↔) odgovara smanjenju procijenjenog omjera srednjih vrijednosti za ≤ 20% ili povećanju procijenjenog omjera srednjih vrijednosti za ≤ 25%. (indukcija CYP3A4)</p>	Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom, sastojkom lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka, rezultirala je značajno smanjenim koncentracijama simeprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka simeprevira. Ne preporučuje se istodobna primjena simeprevira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka.
simeprevir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se	

	simeprevir i emtricitabin eliminiraju različitim putevima.	
simeprevir/tenofovir dizoproksil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	simeprevir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Bez učinka (↔) odgovara smanjenju procijenjenog omjera srednjih vrijednosti za ≤ 20% ili povećanju procijenjenog omjera srednjih vrijednosti za ≤ 25%.	
<b>Antibiotici</b>		
klaritromicin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) Cmax: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35)  klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) Cmax: ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69)  efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4)  U 46% neinficiranih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin pojavio se osip.	Nije poznat klinički značaj promjena razina klaritromicina u plazmi. Može se razmotriti primjena alternativa klaritromicinu (npr. azitromicin). Nisu ispitivane kombinacije drugih makrolidnih antibiotika, npr. eritromicina i lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
klaritromicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
klaritromicin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
<b>Antimikobakterici</b>		
rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) Cmax: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) Cmin: ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56)  efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Kada se rifabutin primjenjuje zajedno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, njegova se dnevna doza treba povećati za 50%. U režimima gdje se rifabutin daje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka treba razmotriti udvostručavanje doze rifabutina. Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2).
rifabutin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rifabutin/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) Cmax: ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) Cmin: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcije CYP3A4 i CYP2B6)	Kada se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka primjenjuje s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, s dodatnih

rifamicipin/tenofovirdizoproksil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	rifamicipin: AUC: ↔ Cmax: ↔  tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔	200 mg/dnevno (ukupno 800 mg) efavirena može se postići izloženost efavirenu slična onoj kod dnevne doze efavirena od 600 mg kada se primjenjuje bez rifamicipina. Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagođavanje doze rifamicipina kada se primjenjuje s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
rifamicipin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
<b>Antimikotici</b>		
itakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	itakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) Cmax: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) Cmin: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (smanjenje koncentracija itrakonazola: indukcija CYP3A4)  hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) Cmax: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) Cmin: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60)  efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Budući da se ne može dati preporuka doze za itrakonazol kada se primjenjuje s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, treba razmotriti alternativnu antifungalnu terapiju.
itakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
itakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	posakonazol: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 45% (indukcija UDP-G)	Trebalo bi izbjegavati istodobnu primjenu posakonazola i lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, osim ako koristi za bolesnika premašuju rizik.
posakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% Cmax: ↓ 61%  efavirenz: AUC: ↑ 44% Cmax: ↑ 38% (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma)  Istodobna primjena standardnih doza efavirena i vorikonazola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lijek s fiksnom kombinacijom doza, doza efavirena se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne smiju primjenjivati istodobno.
vorikonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

vorikonazol/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
<b>Antimalarici</b>		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (tableta od 20/120 mg, 6 doza po 4 tablete tijekom 3 dana/600 mg q.d.)	artemeter: AUC: ↓ 51% Cmax: ↓ 21%  dihidroartemisinin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 46% Cmax: ↓ 38%  lumefantrin: AUC: ↓ 21% Cmax: ↔  efavirenz: AUC: ↓ 17% Cmax: ↔ (indukcija CYP3A4)	Budući da smanjene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu imati za posljedicu smanjenu antimalarijsku djelotvornost, preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i artemeter/lumefantrin tableta.
artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
artemeter/lumefantrin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
atovakvon i progvanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg u jednoj dozi/600 mg q.d.)	atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) Cmax: ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61)  progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) Cmax: ↔	Istodobnu primjenu atovakona/progvanila s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka treba izbjegavati.
atovakvon i progvanil hidroklorid/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atovakvon i progvanil hidroklorid/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
<b>ANTI KONVULZIVI</b>		
karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) Cmax: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) Cmin: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44)  efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) Cmax: ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) Cmin: ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (smanjenje koncentracija karbamazepina: indukcija CYP3A4; smanjenje koncentracije efavirenta: indukcija CYP3A4 i CYP2B6)  Istodobna primjena viših doza efavirenta ili karbamazepina nije ispitana.	Ne može se dati preporuka doze za primjenu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s karbamazepinom. Potrebno je razmotriti primjenu drugog antikonvulziva. Povremeno se trebaju kontrolirati razine karbamazepina u plazmi.
karbamazepin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
karbamazepin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati CYP izozima	Nije ispitana interakcija s efavirentom, emtricitabinom niti tenofoviridizoproksilom. Postoji potencijal za smanjenje ili povećanje koncentracija plazme fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su	Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka primjenjuje istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat CYP izozima,

	supstrati CYP izozima kada se primjenjuju zajedno s efavirenzom.	potrebne su povremene kontrole razina antikonvulziva.
valproična kiselina/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirenza. Ograničeni podaci ukazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i valproična kiselina mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodavanja doze. Bolesnike treba nadzirati radi kontrole napadaja.
valproična kiselina/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
valproična kiselina/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se vigabatrin i gabapentin eliminiraju nepromijenjeni isključivo u mokraći i nije vjerojatno da bi se natjecali za metabolitičke enzime i puteve eliminacije efavirenza.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i vigabatrin ili gabapentin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodavanja doze.
vigabatrin/emtricitabin gabapentin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/tenofoviridizoproksil gabapentin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
<b>ANTIKOAGULANSI</b>		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Efavirenz ima potencijal povećanja ili smanjenja koncentracija u plazmi i učinaka varfarina ili acenokumarola.	Kada se varfarin ili acenokumarol primjenjuju istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, možda će biti potrebno prilagodavanje njihove doze.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<b>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)</b>		
sertralin/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) Cmax: ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) Cmin: ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58)  efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) Cmin: ↔ (indukcija CYP3A4)	Ako se primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, povećanja doze sertralina treba usklađivati s kliničkim odgovorom.
sertralin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
sertralin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	paroksetin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i paroksetin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodavanja doze.
paroksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Budući da fluoksetin ima metabolitički profil sličan paroksetinu, tj. snažan učinak inhibicije	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i fluoksetin mogu se primjenjivati istodobno

	CYP2D6, može se očekivati izostanak interakcije.	bez prilagođavanja doze.
fluoksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
<b>Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina</b>		
bupropion/efavirenz [150 mg u jednoj dozi (s održanim oslobađanjem)/600 mg q.d.]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) Cmax: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47)  hidroksibupropion: AUC: ↔ Cmax: ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Povećanja doze bupropiona treba usklađivati s kliničkim odgovorom, ali ne smije se prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebna prilagodba doze efavirenta.
bupropion/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
bupropion/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
<b>LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI</b>		
<b>Blokatori kalcijevih kanala</b>		
diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) Cmax: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) Cmin: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)  desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) Cmax: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) Cmin: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)  N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Cmax: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) Cmin: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)  efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) Cmax: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) Cmin: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povećanje parametara farmakokinetike efavirenta ne smatra se klinički značajnim.	Podošavanja doze diltiazema kada se primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka treba usklađivati s kliničkim odgovorom (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
diltiazem/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Nije ispitana interakcija s efavirentom, emtricitabinom niti tenofoviridizoproksilom. Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s blokatorom kalcijevih kanala koji je supstrat enzima CYP3A4, postoji mogućnost smanjenja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala.	Podošavanja doze blokatora kalcijevih kanala kada se primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka treba usklađivati s kliničkim odgovorom (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala).
<b>LIJEKOVI ZA SMANJENJE LIPIDA</b>		
<b>Inhibitori HMG Co-A reduktaze</b>		
atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) Cmax: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26)	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podošavanje doze

	<p>2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) Cmax: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23)</p> <p>4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) Cmax: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51)</p> <p>Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reductaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) Cmax: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)</p>	<p>atorvastatina kada se primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin).</p>
atorvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atorvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) Cmax: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze pravastatina kada se primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin).
pravastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) Cmax: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79)</p> <p>simvastatin u obliku kiseline: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) Cmax: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58)</p> <p>Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reductaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) Cmax: ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4)</p> <p>Istodobna primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije imalo učinak na vrijednosti efavirenza AUC ili Cmax.</p>	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze simvastatina kada se primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin).
simvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
simvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje putem stolice i zato se ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i rosuvastatin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze
rosuvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
Peroralna primjena: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0.035 mg+0.25 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>etinilestradiol: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25)</p>	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).



	<p>norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) Cmax: ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) Cmin: ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85)</p> <p>levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) Cmax: ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) Cmin: ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma)</p> <p>efavirenz: ne postoji klinički značajna interakcija. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat.</p>	
etinilestradiol/tenofovir dizoproksil (-/245 mg q.d.)	<p>etinilestradiol: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	
norgestimat/etinilestradiol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Injeksija: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m., jedna doza DMPA)	Tromjesečno ispitivanje interakcije lijekova nije pokazalo značajne razlike u parametrima farmakokinetike MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju s efavirenzom i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slične rezultate dobili su i drugi istraživači, iako su u drugom ispitivanju postojale veće razlike u razinama MPA u plazmi. U oba ispitivanja razine progesterona u plazmi u ispitanika koji su primali efavirenz i DMPA ostale su niske u skladu sa supresijom ovulacije.	Budući da su dostupne ograničene informacije, osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
DMPA/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
DMPA/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjenje izloženosti etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje povremena izvješća o kontracepcijskom neuspjehu s etonogestrelom u bolesnika koji su bili izloženi efavirenu.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etonogestrel/tenofovir dizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
etonogestrel/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
imunosupresivi koji se metaboliziraju enzimom CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Može se očekivati ↓ izloženosti imunosupresivu (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu.	Možda će biti potrebno prilagođavanje doze imunosupresiva. Prilikom početka ili prekida terapije lijekom
takrolimus/emtricitabin/tenofovir dizoproksil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg)	takrolimus: AUC: ↔ Cmax: ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka preporučuje se pomno praćenje koncentracija

q.d.)	<p>C<sub>24h</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>24h</sub>: ↔</p> <p>tenofovidizoproksil: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>24h</sub>: ↔</p>	<p>imunosupresiva tijekom najmanje dva tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).</p>
<b>OPIOIDI</b>		
metadon/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C<sub>max</sub>: ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4)</p> <p>U ispitivanju s intravenskim ovisnicima o drogama inficiranim virusom HIV-a istodobna primjena efavirenta i metadona dovela je do smanjenja razine metadona u plazmi i znakova apstinencije od opijata. Doza metadona povećana je za prosječno 22% da bi se ublažili simptomi apstinencijske krize.</p>	<p>Treba izbjegavati istodobnu primjenu s efavirenz/emtricitabin/tenofovidizoproksilom zbog rizika od produljenja QTc-a (vidjeti dio 4.3).</p>
metadon/tenofovidizoproksil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>metadon: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	
metadon/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/efavirenz	<p>buprenorfin: AUC: ↓ 50%</p> <p>norbuprenorfin: AUC: ↓ 71%</p> <p>efavirenz: Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.</p>	<p>Unatoč smanjenju izloženosti buprenorfinu, nijedan bolesnik nije pokazao simptome apstinencijske krize. Kada se buprenorfin primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, prilagodavanje doze buprenorfina možda neće biti potrebno.</p>
buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/tenofovidizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

<sup>1</sup> Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji

#### Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se efavirenz primjenjuje istodobno s azitromicinom, cetirizinom, fosampremavirom/ ritonavirovom, lorazepamom, nelfinavirom, zidovudinom, antacidima koji sadržavaju hidroksid aluminija/magnezija, famotidinom ili flukonazolom. Potencijal za interakcije s efavirenzom i drugim azolskim antimikoticima, poput

ketokonazola, nije ispitan.

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se emtricitabin primjenjuje zajedno sa stavudinom, zidovudinom ili famciklovirom. Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se tenofovir dizoproksil primjenjuje istodobno s emtricitabinom, nelfavinirom ili ribavirinom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi (pogledajte nastavak teksta i dio 5.3)

Žene koje primaju Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka trebaju izbjegavati trudnoću. Žene reproduktivne dobi trebaju prije početka terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka obaviti testiranje trudnoće.

##### Kontracepcija u muškaraca i žena

Tijekom terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka barijerna kontracepcija se uvijek treba koristiti u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (na primjer, oralnim ili drugim hormonalnim kontraceptivima, vidjeti dio 4.5).

Zbog dugog poluvremena efavirensa preporučuje se korištenje odgovarajućih metoda kontracepcije 12 tjedana nakon prekida terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka.

##### Trudnoća

###### *Efavirenz*

Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja efavirensom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirensa, emtricitabina i tenofovir dizoproksila. Uzročno-posljedična veza ovih događaja s primjenom efavirensa nije utvrđena i nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja neuralne cijevi dolazi u prva 4 tjedna razvoja ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirensu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretrovirotik (*Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) zaprimljena su prospektivna izvješća o praćenju ishoda 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja s efavirensom tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednog djeteta je prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženim u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirensa te onima u kontrolnoj skupini HIV-negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorođene djece.

Malformacije su uočene u plodova majmuna koji su tretirani efavirensom (vidjeti dio 5.3).

###### *Emtricitabin i tenofovir dizoproksil*

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ukazuju da emtricitabin i tenofovir dizoproksil ne uzrokuju malformacije i da nemaju fetoneonatalni toksični učinak. Ispitivanja emtricitabina i tenofovir dizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju da kliničko stanje žene zahtijeva liječenje efavirensom/emtricitabinom/tenofovir dizoproksilom.

##### Dojenje

Pokazalo se da se efavirenz, emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima efavirenza, emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Stoga se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Kao opće pravilo, preporučuje se da žene inficirane HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV-a na dojenče.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak efavirenza, emtricitabina ili tenofovirdizoproksila na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, tijekom liječenja efavirenzom, emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom zabilježeni su slučajevi omaglice. Efavirenz može uzrokovati i pad koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da u slučaju da osjete te simptome trebaju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput vožnje i rukovanja strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Kombinacija efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksil ispitivana je u 460 bolesnika koji su primali tabletu efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila s kombinacijom fiksnih doza (ispitivanje AI266073) ili lijekove s pojedinačnom komponentom (ispitivanje GS-01-934). Nuspojave su općenito bile konzistentne s onima koje su zabilježene u prethodnim ispitivanjima pojedinačnih komponenti. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika koji su liječeni do 48 tjedana u ispitivanju AI266073 za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom bile su psihijatrijski poremećaji (16%), poremećaji živčanog sustava (13%) i poremećaji probavnog sustava (7%).

Zabilježene su teške reakcije na koži poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multiformnog eritema, neuropsihijatrijske nuspojave (uključujući tešku depresiju, samoubojstvo, ponašanje slično psihozi, epileptične napadaje), teški poremećaji jetre, pankreatitis i laktacidoza (ponekad sa smrtnim ishodom).

Zabilježeni su i su rijetki slučajevi oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i manje česti slučajevi proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do abnormalnosti kostiju (rijetko pridonoseći nastanku prijeloma). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega u bolesnika koji primaju Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (vidjeti dio 4.4).

Prekid terapije efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Primjenjivanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s hranom može povećati izloženost efavirenu te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom i pojedinačnim komponentama efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji navedene su u

Tablici 2 u nastavku, prema klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i komponenti/komponentama efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila kojima se nuspojave pripisuju. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) ili rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

*Nuspojave povezane s primjenom efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila*

Nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja i za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom zabilježene u ispitivanju AI266073 (trajanje 48 tjedana, n = 203), a koje nisu povezane s nekom od pojedinačnih komponenti efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila uključuju:

Često:

- anoreksija

Manje često:

- suha usta
- inkohherentan govor
- povećani apetit
- smanjeni libido
- mialgija

**Tablica 2: Nuspojave povezane s efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom navedene prema komponenti/komponentama efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila kojima se nuspojave pripisuju**

	efavirenz	emtricitabin	tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>			
Često		neutropenija	
Manje često		anemija <sup>1</sup>	
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>			
Često		alergijske reakcije	
Manje često	preosjetljivost		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>			
Vrlo često			hipofosfatemija <sup>2</sup>
Često	hipertrigliceridemija <sup>3</sup>	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često	hiperkolesterolemija <sup>3</sup>		hipokalemija <sup>2</sup>
Rijetko			laktacidoza
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>			
Često	depresija (teška u 1,6% slučajeva) <sup>3</sup> , anksioznost <sup>3</sup> , abnormalni snovi <sup>3</sup> , nesanica <sup>3</sup>	abnormalni snovi, nesanica	
Manje često	pokušaj samoubojstva <sup>3</sup> , razmišljanje o samoubojstvu <sup>3</sup> , psihoza <sup>3</sup> , manija <sup>3</sup> , paranoja <sup>3</sup> , halucinacije <sup>3</sup> , euforično raspoloženje <sup>3</sup> , afektivna labilnost <sup>3</sup> , konfuzija <sup>3</sup> , agresivnost <sup>3</sup> , katatonija <sup>3</sup>		
Rijetko	izvršeno samoubojstvo <sup>3,4</sup> , deluzija <sup>3,4</sup> , neuroza <sup>3,4</sup>		
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>			

	<b>efavirenz</b>	<b>emtricitabin</b>	<b>tenofovirdizoproksil</b>
Vrlo često		glavobolja	omaglica
Često	cerebelarni poremećaji koordinacije i ravnoteže <sup>3</sup> , somnolencija (2,0%) <sup>3</sup> , glavobolja (5,7%) <sup>3</sup> , poremećaj pozornosti (3,6%) <sup>3</sup> , omaglica (8,5%) <sup>3</sup>	omaglica	glavobolja
Manje često	konvulzije <sup>3</sup> , amnezija <sup>3</sup> , abnormalno razmišljanje <sup>3</sup> , ataksija <sup>3</sup> , abnormalna koordinacija <sup>3</sup> , agitacija <sup>3</sup> , tremor		
<i>Poremećaji oka:</i>			
Manje često	zamućen vid		
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>			
Manje često	tinitus, vrtoglavica		
<i>Krvožilni poremećaji:</i>			
Manje često	navale crvenila		
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>			
Vrlo često		proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često	proljev, povraćanje, bolovi u trbuhu, mučnina	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često	pankreatitis		pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>			
Često	povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena gama-glutamil transferaza (GGT)	povišen AST u serumu i/ili povišen ALT u serumu, hiperbilirubinemija	povišene transaminaze
Manje često	akutni hepatitis		
Rijetko	zatajenje jetre <sup>3,4</sup>		jetrena steatoza, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>			
Vrlo često	osip (umjeren do težak, 11,6%, svi stupnjevi, 18%) <sup>3</sup>		osip
Često	pruritus	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapulozni osip, osip, pruritus, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) <sup>1</sup>	
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem <sup>3</sup> , težak osip (< 1%)	angioedem <sup>4</sup>	
Rijetko	fotoalergijski dermatitis		angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>			
Vrlo često		povišena kreatin kinaza	
Manje često			rabdomioliza <sup>2</sup> , mišićna

	<b>efavirenz</b>	<b>emtricitabin</b>	<b>tenofovir dizoproksil</b>
			slabost <sup>2</sup>
Rijetko			osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) <sup>2,4</sup> , miopatija <sup>2</sup>
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>			
Manje često			povišen kreatinin, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom
Rijetko			zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) <sup>4</sup> , nefrogeni dijabetes insipidus
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>			
Manje često	ginekomastija		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>			
Vrlo često			astenija
Često	umor	bol, astenija	

<sup>1</sup> Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika.

<sup>2</sup> Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovir dizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

<sup>3</sup> Dodatne podatke potražite u dijelu 4.8 Opis odabranih nuspojava.

<sup>4</sup> Ova je nuspojava uočena tijekom praćenja koje je nakon stavljanja u promet provedeno za efavirenz, emtricitabin ili tenofovir dizoproksil. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovi statističkog izračuna temeljenog na ukupnom broju bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (n = 3969) ili izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofovir dizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

## Opis odabranih nuspojava

### *Osip*

U kliničkim ispitivanjima efavirenza kod osipa se uglavnom radilo o blagim do umjerenim kožnim erupcijama koje su se pojavile unutar prva dva tjedna od početka terapije efavirenzom. U većine bolesnika osip je nestao u nastavku terapije efavirenzom, unutar jednog mjeseca. Može se ponovo započeti s davanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bolesnicima u kojih je terapija prekinuta zbog osipa. U slučaju ponovne primjene lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

### *Psihijatrijski simptomi*

Čini se da su bolesnici s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi podložni većem riziku od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava koje su navedene u stupcu Tablice 2 o efavirenzu.

### *Simptomi živčanog sustava*

Simptomi živčanog sustava česti su kod efavirenza, jedne od komponenti lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. U klinički kontroliranim ispitivanjima efavirenza simptomi živčanog sustava umjerenog do teškog intenziteta uočeni su u 19% (teški oblik 2%) bolesnika, a u 2% bolesnika terapija je zbog tih simptoma prekinuta. Simptomi obično započinju

tijekom prvog dana ili prva dva dana terapije efavirenzom i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Mogu se pojaviti i češće ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka uzima istodobno s obrocima, moguće zbog povećanih razina efavirena u plazmi (vidjeti dio 5.2). Izgleda da davanje doze prije spavanja povećava podnošljivost tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

#### *Zatajenje jetre kod efavirena*

Slučajevi zatajenja jetre, uključujući i slučajeve bolesnika bez prethodnih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika, prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, ponekad su karakterizirani fulminantnim tijekom koji je u nekim slučajevima doveo do transplantacije ili smrti.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Sažetak sigurnosnog profila). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksila. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istodobno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

#### *Interakcija s didanozinom*

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i didanozina jer rezultira 40-60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom (vidjeti dio 4.5). U rijetkim su slučajevima zabilježeni pankreatitis i laktacidoza, ponekad sa smrtnim ishodom.

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

#### *Sindrom imunološke reaktivacije*

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### *Osteonekroza*

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti primjene kod djece mlađe od 18 godina. Ne preporučuje se primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

#### Druge posebne populacije

##### *Starije osobe*

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil se nije ispitivao u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju jetre ili bubrega pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (vidjeti dio 4.2).



### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Tenofovir dizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječi lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

### *Bolesnici istodobno inficirani HIV/HBV-om ili HCV-om*

U ispitivanju GS-01-934 samo je ograničeni broj bolesnika bio istodobno zaražen HBV-om (n=13) ili HCV-om (n=26). Profil nuspojava efavirenza, emtricitabina i tenofovir dizoproksila u bolesnika s istodobnom infekcijom HIV/HBV ili HIV/HCV bio je sličan profilu koji je zapažen u bolesnika zaraženih virusom HIV-a bez istodobne druge infekcije. No, kao što se u toj populaciji bolesnika moglo očekivati, porast vrijednosti AST i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

### *Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja*

U bolesnika s HIV-om koji su istodobno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja mogući su klinički i laboratorijski znakovi hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

U nekih su bolesnika, koji su slučajno uzeli 600 mg efavirenza dvaput dnevno, uočeni pojačani simptomi na živčanom sustavu. Kod jednog je bolesnika došlo do nekontrolirane kontrakcije mišića.

### Liječenje

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

Kao pomoć u eliminaciji neapsorbiranog efavirenza može se koristiti aktivni ugljen. Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja efavirenzom. Budući da efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja na proteine, nije vjerojatno da se dijalizom mogu ukloniti značajne količine efavirenza iz krvi.

Hemodijalizom se može ukloniti do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu; antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije; ATK oznaka: J05AR06.

### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1 (RT) i ne inhibira značajno virus humane imunodeficijencije 2 (HIV-2) RT ili stanične polimeraze ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$ ) deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovir dizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNK.

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat slabi su inhibitori DNK polimeraza sisavaca, a toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* niti *in vivo*.

### Elektrofiziologija srca

Učinak efavirena na QTc interval procijenjen je u otvorenom, aktivnim komparatorom i placebom kontroliranom, ukriženom ispitivanju QT-a s jednim fiksnim slijedom 3 razdoblja odnosno 3 liječenja u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana, u ispitanika s genotipom CYP2B6 \*6/\*6 srednja vrijednost  $C_{max}$  efavirena bila je 2,25 puta veća od srednje vrijednosti  $C_{max}$  u ispitanika s genotipom CYP2B6 \*1/\*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirena i produljenja QTc-a. Na temelju odnosa između koncentracije i QTc-a, srednja vrijednost produljenja QTc-a i gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6\*6/\*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

### Antivirusna aktivnost *in vitro*

Efavirenz je pokazao antivirusnu aktivnost protiv većine izolata koji ne spadaju u skupinu B (podtipovi A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), ali protiv virusa skupine O imao je smanjeno antivirusnu aktivnost. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F i G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F, G i O virusa HIV-1. I emtricitabin i tenofovir pokazali su aktivnost specifičnu protiv soja virusa HIV-2 te antivirusnu aktivnost protiv virusa HBV.

U kombiniranim ispitivanjima u kojima je ispitivana *in vitro* zajednička antivirusna aktivnost efavirena i emtricitabina, efavirena i tenofovira te emtricitabina i tenofovira, zapaženi su aditivni do sinergistički antivirusni učinci.

### Rezistencija

Rezistencija na efavirenz može se pojaviti *in vitro* te rezultirati pojedinačnim ili višekratnim supstitucijama aminokiselina u RT virusa HIV-1, što uključuje L100I, V108I, V179D i Y181C. K103N je bila najčešće opažena RT supstitucija pri virusnim izolatima dobivenim od bolesnika kod kojih je tijekom kliničkih ispitivanja efavirena došlo do povrata (*rebound*) virusnog opterećenja. Supstitucije na RT na položajima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225 također su opažene, ali rjeđe i često samo u kombinaciji s K103N. Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin *in vitro* pokazali su da supstitucija K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI lijeka.

Potencijal za križnu rezistenciju između efavirena i NRTI lijekova nizak je zbog različitih mjesta vezivanja i različitih mehanizama djelovanja. Potencijal za križnu rezistenciju između efavirena i inhibitora proteaze nizak je jer su uključeni drukčiji ciljni enzimi.

Rezistencija na emtricitabin ili tenofovir opažena je *in vitro* te u nekih bolesnika koji su inficirani virusom HIV-1 uslijed razvoja supstitucije RT na položaju M184V ili M184I kod emtricitabina ili supstitucije RT na položaju K65R kod tenofovira. Virusni rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R može se također izdvojiti s abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na te lijekove te na lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofoviridizoproksil potrebno je izbjegavati u bolesnika s virusom HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Mutacije K65R i M184V/I potpuno su osjetljive na efavirenz. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E

supstitucija u HIV-1 RT što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abacavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

Bolesnici u kojih je HIV-1 izražavao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAMs; engl. *thymidine-analogue associated mutations*), koje su uključivale supstituciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W, pokazali su smanjenu osjetljivost na tenofovidizoproksil.

*In vivo rezistencija (bolesnici koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima)*

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 144 tjedna (GS-01-934) u kojem su bolesnicima koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima davani efavirenz, emtricitabin i tenofovidizoproksil u pojedinačnim formulacijama (ili kao efavirenz i fiksna kombinacija doza emtricitabina i tenofovidizoproksila od 96. do 144. tjedna), izvršena je genotipizacija izolata virusa HIV-1 iz plazme svih bolesnika s potvrđenom koncentracijom HIV RNA > 400 kopija/ml u 144. tjednu ili u slučaju ranog prekida uzimanja ispitivanog lijeka (vidjeti dio Klinička iskustva). Počevši od 144. tjedna:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovidizoproksil te u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu emtricitabin + tenofovidizoproksil sa skupinom lamivudin/zidovudin među svim ispitanicima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se kod virusa u 13/19 (68%) bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovidizoproksil te kod virusa u 21/29 (72%) bolesnika u skupini efavirenz + lamivudin/zidovudin. Sažetak pojava mutacija za razvoj rezistencije prikazan je u Tablici 3.

**Tablica 3: Razvoj rezistencije u ispitivanju GS-01-934 do 144. tjedna**

	efavirenz+ emtricitabin+ tenofovidizoproksil (N=244)	efavirenz+lamivudin/zidovudin (N=243)
Analiza rezistencije do 144. tjedna	19	31
Liječeni genotipovi	19 (100%)	29 (100%)
Rezistencija na efavirenz <sup>1</sup>	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAM <sup>2</sup>	0	2 (7%)

\* p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu efavirenz + emtricitabin + tenofovidizoproksil sa skupinom efavirenz + lamivudin/zidovudin među svim bolesnicima.

<sup>1</sup> Druge mutacije za rezistenciju na efavirenz uključivale su A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1).

<sup>2</sup> Mutacije povezane s analogom timidina uključivale su D67N (n=1) i K70R (n=1).

U otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja GS-01-934, u kojem su bolesnici uzimali efavirenz/emtricitabin/tenofovidizoproksil na prazan želudac, opažena su 3 dodatna slučaja rezistencije. Sva 3 ispitanika primala su fiksnu dozu kombinacije lamivudina i zidovudina i efavirenz 144 tjedana, a potom su bili prebačeni na efavirenz/emtricitabin/tenofovidizoproksil. U dva ispitanika s potvrđenim ponovnim povratom virusnog opterećenja nastale su supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) uključujući K103N, V106V/I/M i Y188Y/C supstitucije reverzne transkriptaze u 240. tjednu (96 tjedana na efavirenzu/emtricitabinu/tenofovidizoproksilu) i 204. tjednu

(60 tjedana na efavirenu/emtricitabinu/tenofoviridizoproksilu). Treći je ispitanik već imao supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) i M184V supstituciju reverzne transkriptaze povezanu s rezistencijom na emtricitabin kod uključanja u proširenu fazu ispitivanja efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i suboptimalni virološki odaziv te je razvio K65K/R, S68N i K70K/E NRTI supstitucije povezane s rezistencijom u 180. tjednu (36 tjedana na efavirenu/emtricitabinu/tenofoviridizoproksilu).

U sažetku opisa svojstava lijeka potražite pojedinačne komponente lijeka za dodatne informacije o *in vivo* rezistenciji za ove lijekove.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) u trajanju od 144 tjedana, bolesnici inficirani virusom HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil po režimu doziranja jedanput na dan ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina davanu dvaput na dan te efavirenz jedanput na dan (pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za emtricitabin/tenofoviridizoproksil). Bolesnici koji su dovršili liječenje od 144 tjedna u jednoj od dvije skupine uključene u ispitivanje GS-01-934 dobili su mogućnost da odluče žele li nastaviti sa sudjelovanjem u otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja s uzimanjem efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na prazan želudac. Dostupni su podaci za 286 bolesnika koji su prebačeni na liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom: 160 njih prethodno je primalo efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil, a 126 je prethodno primalo lamivudin/zidovudin i efavirenz. Visoke stope virološke supresije bile su održane u bolesnika u obje skupine na početku liječenja koje su potom primale efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u otvorenoj, proširenoj fazi ispitivanja. Nakon 96 tjedana liječenja efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom, u 82% bolesnika koncentracija HIV-1 RNA u plazmi zadržana je na < 50 kopija/ml, a u 85% bolesnika na < 400 kopija/ml (analiza sa svrhom liječenja (ITT), nedostaje=neuspjeh).

Ispitivanje AI266073 bilo je otvoreno randomizirano kliničko ispitivanje od 48 tjedana na bolesnicima inficiranim virusom HIV-a u kojem je učinkovitost efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila uspoređivana s učinkovitošću antiretrovirusne terapije koja se sastoji od najmanje dva nukleozidna ili nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) s inhibitorom proteaze ili ne-nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, ali ne i s režimom koji bi sadržavao sve komponente efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil). Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil je davan na prazan želudac (vidjeti dio 4.2). U bolesnika nikada nije došlo do virološkog neuspjeha u prethodnim antiretrovirusnim liječenjima, nisu imali nikakve poznate mutacije virusa HIV-1 odgovorne za rezistenciju na bilo koju od tri komponente od kojih se sastoji efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil i u početku su imali virološku supresiju od najmanje tri mjeseca. Bolesnici su ili prešli na efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (N=203) ili su nastavili sa svojim prvotnim režimom antiretrovirusnog liječenja (N=97). Podaci za 48 tjedana pokazali su da su kod bolesnika koji su slučajnim odabirom prešli na uzimanje efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (vidjeti Tablicu 4) zadržane visoke razine virološke supresije, usporedive s prvotnim režimom liječenja.

**Tablica 4: Podaci o djelotvornosti za 48 tjedana iz ispitivanja AI266073 u kojem je efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil davan bolesnicima s virološkom supresijom koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju**

Mjera ishoda	Liječena skupina		Razlika između efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i prvotnog režima liječenja (95% interval pouzdanosti [CI])
	efavirenz/emtricitabine/tenofoviridizoproksil (N=203) n/N (%)	Ostali na prvotnom režimu liječenja (N=97) n/N (%)	

	Bolesnici s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
N=isključeno	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% do 6,7%)
M=neuspjeh	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% do 9,3%)
Prilagođeni LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% do 2,7%)
	Bolesnici s HIV-1 RNA < 200 kopija/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
N=isključeno	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% do 4,2%)
N=neuspjeh	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

PVR (KM): čisti virološki odgovor (engl. *Pure virologic response*), ocijenjen primjenom Kaplan-Meierove (KM) metode  
N: nedostaje

Prilagođeni LOCF: Post-hoc analiza u kojoj su bolesnici u kojih je došlo do virološkog neuspjeha ili su prestali s liječenjem zbog nuspojava tretirani kao neuspješni; na ostale isključene bolesnike primijenjena je metoda LOCF (engl. *last observation carried forward*)

Zasebna analiza dviju skupina pokazala je da su u skupini koja je prethodno liječena inhibitorima proteaze stope odgovora numerički manje u bolesnika koji su prešli na efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil [PVR (analiza osjetljivosti) od 92,4% u bolesnika koji su primali efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u usporedbi s 94,0% u SBR bolesnika: razlika (95%CI) od -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. U skupini bolesnika koji su prethodno liječeni NNRTI lijekovima stope odgovora bile su 98,9% u bolesnika koji su primali efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u usporedbi s 97,4% u SBR bolesnika: razlika (95%CI) od 1,4% (-4,0%, 6,9%)].

Sličan trend uočen je u retrospektivnom kohortnom ispitivanju, u analizi podskupine prethodno liječenih bolesnika s početnom razinom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml (podaci prikupljeni tijekom 20 mjeseci, vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5: Održavanje čistog virološkog odgovora ((% po Kaplan-Meierovoj metodi (standardna pogreška) [95% CI]) u 48. tjednu za prethodno liječene bolesnike s početnom razinom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml koji su prešli na liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom u skladu s vrstom prethodnog antiretrovirusnog režima (baza podataka bolesnika Kaiser Permanente)**

Prethodno liječenje komponentama efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (N=299)	Prethodni režim temeljen na NNRTI lijekovima (N=104)	Prethodni režim temeljen na inhibitorima proteaze (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%]

Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja s efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao ni na onima sa značajnim prethodnim liječenjima. Nema kliničkih iskustava s efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridizoproksilom u bolesnika s virološkim neuspjehom u primarnom režimu antiretrovirusnog liječenja ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

#### Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su istodobno inficirani HIV-om i HBV-om navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofoviridizoproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontroliranja infekcije HIV-om također rezultira smanjenjem HBV DNK (smanjenje od 3 log<sub>10</sub>, odnosno smanjenje od 4 do 5 log<sub>10</sub>) (vidjeti dio 4.4).

## Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Zasebni farmaceutski oblici efavirena, emtricitabina i tenofoviridizoproksila korišteni su da bi se utvrdila farmakokinetika efavirena, emtricitabina i tenofoviridizoproksila koji su zasebno davani bolesnicima inficiranim virusom HIV-a. Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila s jednom filmom obloženom tabletom efavirena od 600 mg, jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom obloženom tabletom tenofoviridizoproksila od 245 mg koje su davane zajedno, utvrđena je nakon primjene jednostruke doze u zdravih ispitanika natašte u ispitivanju GS-US-177-0105 (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6: Sažetak farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja GS-US-177-0105**

Parametri	efavirenz (n=45)			emtricitabin (n=45)			tenofoviridizoproksil (n=45)		
	test	referenca	GMR (%) (90% CI)	test	referenca	GMR (%) (90% CI)	test	referenca	GMR (%) (90% CI)
$C_{max}$ (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
$AUC_{0-}$ posljednji (ng·h/ml)	125623,6 (25,7)	132795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10682,6 (18,1)	10874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
$AUC_{inf}$ (ng·h/ml)	146074,9 (33,1)	155518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10854,9 (17,9)	11054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
$T_{1/2}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: jedna tableta s fiksnom kombinacijom doza uzeta natašte

Referenca: jedna doza tablete od 600 mg efavirena, kapsule od 200 mg emtricitabina i tablete od 245 mg tenofoviridizoproksila uzeta natašte

Vrijednosti za test i referencu su srednje vrijednosti (% koeficijenta varijabilnosti)

GMR=omjer geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata, IP=interval pouzdanosti

### Apsorpcija

U bolesnika inficiranih HIV-om najviše koncentracije efavirena u plazmi postignute su za 5 sati, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže za 6 do 7 dana. U 35 bolesnika koji su primali 600 mg efavirena jednom dnevno, vršna vrijednost koncentracije ( $C_{max}$ ) u stanju dinamičke ravnoteže bila je  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) (koeficijent varijacije (%CV))],  $C_{min}$  u stanju dinamičke ravnoteže  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) i AUC  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

Emtricitabin se brzo apsorbirao, uz najveće koncentracije plazme 1 do 2 sata nakon uzimanja doze. Nakon peroralnog davanja višekratnih doza emtricitabina 20 bolesnika inficiranih HIV-om, u 24-satnom intervalu doziranja vrijednosti  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže bile su  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD) (39% CV),  $C_{min}$  u stanju dinamičke ravnoteže  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80%) i AUC  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%).

Nakon peroralne primjene jedne doze 245 mg tenofoviridizoproksila natašte bolesnicima inficiranim virusom HIV-1, maksimalne koncentracije tenofovira postignute su unutar jednog sata, a vrijednosti  $C_{max}$  i AUC (srednja vrijednost  $\pm$  SD) (%CV) iznosile su  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%), odnosno

2,287 ± 685 ng•h/ml (30%). Peroralna bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25%.

### Učinak hrane

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije istraživao uz prisutnost hrane.

Primjena kapsula efavirenza uz obrok s velikom količinom masnoće povećala je srednju vrijednost AUC i vrijednost  $C_{max}$  efavirenza za 28%, odnosno 79%, u usporedbi s davanjem natašte. U usporedbi s davanjem natašte, doziranje tenofovirdizoproksila i emtricitabina u kombinaciji s obrokom s velikom količinom masnoće ili laganim obrokom povećalo je srednju vrijednost AUC-a tenofovira za 43,6% odnosno 40,5% i vrijednost  $C_{max}$  tenofovira za 16% odnosno 13,5%, bez utjecaja na izloženost emtricitabinu.

Preporučuje se uzimanje efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Predviđa se da je izloženost tenofoviru (AUC) približno 30% manja nakon uzimanja efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.1).

### Distribucija

Efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja (> 99%) na proteine ljudske plazme, pretežno na albumin.

*In vitro* vezivanje emtricitabina na proteine ljudske plazme je < 4% i neovisno je o koncentracijama u rasponu od 0,02 do 200 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije emtricitabina bio je približno 1,4 l/kg. Nakon peroralne primjene, emtricitabin je bio široko distribuiran cijelim tijelom. Srednja vrijednost omjera koncentracija u plazmi naspram krvi bila je približno 1,0 a srednja vrijednost omjera koncentracija u spermi naspram plazme bila je približno 4,0.

*In vitro* vezivanje tenofovira na proteine ljudske plazme ili seruma je < 0,7%, odnosno 7,2%, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije tenofovira bio je približno 800 ml/kg. Nakon peroralne primjene, tenofovir je bio široko distribuiran cijelim tijelom.

### Biotransformacija

Ispitivanja na ljudima i *in vitro* ispitivanja uz korištenje ljudskih jetrenih mikrosoma pokazala su da se efavirenz pretežno metabolizira CYP sustavom, i to u hidroksilirane metabolite s naknadnom glukuronizacijom tih hidroksiliranih metabolita. Ti su metaboliti u osnovi neaktivni protiv virusa HIV-1. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izozimi odgovorni za metabolizam efavirenza te da oni inhibiraju CYP izozime 2C9, 2C19 i 3A4. U ispitivanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo u koncentracijama koje su bile značajno više od klinički postignutih.

Plazmatska izloženost efavirenu može biti povećana kod bolesnika s homozigotskom genskom inačicom G516T izozima CYP2B6. Kliničke implikacije takve veze nisu poznate, međutim ne može se isključiti potencijal za povećanu učestalost i težinu nuspojava povezanih s efavirenzom.

Pokazalo se da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, što dovodi do indukcije njegovog vlastitog metabolizma, što može biti klinički važno u nekih bolesnika. U neinficiranih dobrovoljaca više doza od 200 do 400 mg po danu tijekom 10 dana rezultiralo je manjom akumulacijom lijeka od predviđenog (manja za 22 do 42%) i kraćim poluvijekom od 40 do 55 sati (poluvijek jedne doze 52 do 76 sati). Također se pokazalo da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (supstratu UGT1A1) smanjena je u prisutnosti efavirenza (vidjeti dio 4.5, tablica 1). Iako podaci *in vitro* pokazuju da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje kontradiktorna izvješća kako o povećanoj, tako i o

smanjenoj izloženosti supstratima ovih enzima kad se primjenjuju istodobno s efavirenzom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije jasan.

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolne skupine, pri čemu nastaju diastereomeri 3'-sulfoksida (približno 9% doze) i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukoronid (približno 4% doze). *In vitro* ispitivanja pokazala su da ni tenofoviridizoproksil niti tenofovir nisu supstrati za CYP enzime. Ni emtricitabin niti tenofovir nisu inhibirali *in vitro* metabolizam lijekova koji se biotransformiraju pomoću bilo koje od glavnih CYP izoformi u ljudi. Isto tako, ni emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukorinil-transferazu, enzim odgovoran za glukuronidaciju.

### Eliminacija

Efavirenz ima relativno dug poluvijek od najmanje 52 sata nakon primjene pojedinačnih doza (pogledajte i podatke iz ispitivanja bioekvivalencije opisane iznad) te 40 do 55 sati nakon primjene višekratnih doza. Približno 14 do 34% radioaktivno označene doze efavirenza izolirano je u mokraći, a manje od 1% doze izlučeno je mokraćom u obliku nepromijenjenog efavirenza.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je približno 10 sati. Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati. Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70-80% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Prividni klirens tenofovira je u prosjeku iznosio oko 307 ml/min. Procijenjeno je da je bubrežni klirens oko 210 ml/min, što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama

#### *Dob*

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja efavirenza, emtricitabina ili tenofovira u starijih bolesnika (starijih od 65 godina).

#### *Spol*

Farmakokinetike emtricitabina i tenofovira slične su u bolesnika muškog i ženskog spola. Ograničeni podaci ukazuju da je u žena možda prisutna veća izloženost efavirenzu, ali ne čini se da u žena postoji manja tolerancija na efavirenz.

#### *Etnička pripadnost*

Ograničeni podaci ukazuju da je u bolesnika s područja Azije i pacifičkog otočja možda prisutna veća izloženost efavirenzu, ali ne čini se da u tih bolesnika postoji manja tolerancija na efavirenz.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na dojenčadi i djeci mlađoj od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila nakon njihove istodobne primjene kao zasebnih farmaceutskih oblika ili davanja u obliku efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila nije ispitivana u bolesnika inficiranim virusom HIV-a s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza pojedinačnih formulacija od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofoviridizoproksila kod bolesnika koji nisu bili



inficirani virusom HIV-a, a imali su različiti stupanj oštećenja funkcije bubrega. Stupanj oštećenja funkcije bubrega definiran je prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija bubrega kada je klirens kreatinina > 80 ml/min; blago oštećenje uz klirens kreatinina = 50 do 79 ml/min; umjereno oštećenje uz klirens kreatinina = 30 do 49 ml/min i teško oštećenje uz klirens kreatinina = 10 do 29 ml/min).

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 µg•h/ml (25%) u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) i 34 µg•h/ml (6%), u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti tenofoviru porasla s 2185 ng•h/ml (12%) u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 3064 ng•h/ml (30%), 6009 ng•h/ml (42%) i 15 985 ng•h/ml (45%), u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD, engl. *end-stage renal disease*) koji trebaju hemodijalizu, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala tijekom 72 sata na 53 µg•h/ml (19%) emtricitabina, a tijekom 48 sati na 42 857 ng•h/ml (29%) tenofovira.

Farmakokinetika efavirenza nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, budući da se manje od 1% doze efavirenza eliminira mokraćom u nepromijenjenom obliku, očekuje se da će utjecaj oštećene bubrežne funkcije na izloženost efavirensu biti minimalan.

Ne preporučuje se davanje efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila bolesnicima s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila nije ispitana u bolesnika inficiranih virusom HIV-a s oštećenjem funkcije jetre. Potrebna je pažnja u slučaju davanja efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Efavirens/emtricitabin/tenofoviridizoprosil se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju efavirenza s jednokratkom dozom, poluvrijeme je udvostručeno u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C Child-Pugh-Turcotte), što ukazuje na potencijal puno višeg stupnja akumulacije. U ispitivanju efavirenza s primjenom višestrukih doza nisu utvrđeni značajni učinci na farmakokinetiku efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (stadij A Child-Pugh-Turcotte) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema dovoljno dostupnih podataka za utvrđivanje utječe li umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre (stadij B ili C Child-Pugh-Turcotte) na farmakokinetiku efavirenza.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika koji nisu zaraženi virusom HBV-a, a koji imaju različiti stupanj hepatalne insuficijencije. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba inficiranih virusom HBV-a bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u HIV-om zaraženih bolesnika.

Jednokratna doza od 245 mg tenofoviridizoproksila dana je bolesnicima koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različit stupanj oštećenja funkcije jetre prema klasifikaciji CPT. Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu tenofoviridizoproksila.

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

## Efavirenz

Neklinička ispitivanja sigurnosti efavirenta ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Bilijarna hiperplazija uočena je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na majmunima vrste cynomolgus kojima je  $\geq 1$  godine davan efavirenz u dozama uz koje je postignuta približno 2 puta viša srednja vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu. Bilijarna hiperplazija povukla se nakon prestanka davanja doza. U štakora je uočena bilijarna fibroza. Kod nekih majmuna, koji su primali efavirenz  $\geq 1$  godinu, opažene su prolazne konvulzije u slučaju davanja doza uz koje je dosegnuta 4 do 13 puta veća vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu.

Na temelju uobičajenih analiza genotoksičnosti efavirenz nije pokazao mutageno niti klastogeno djelovanje. Ispitivanja kancerogenosti pokazala su veću incidenciju tumora na jetri i plućima u ženskih miševa, ali ne i u muških miševa. Nije poznat mehanizam formiranja tumora niti potencijalan značaj za čovjeka. Ispitivanja kancerogenosti u muških miševa te muških i ženskih štakora bila su negativna.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su povećanu resorpciju zametaka u štakora. Nisu uočene malformacije zametaka u štakora i kunića koji su primali efavirenz. Međutim, malformacije su uočene u 3 od 20 zametaka/novoroda majmuna vrste cynomolgus koji su primali efavirenz u dozama uz koje su postignute koncentracije plazme efavirenta slične onima kod ljudi. Na jednom zametku uočena je anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, na drugom zametku uočena je mikrooftalmija, a na trećem rascijepljeno nepce.

## Emtricitabin

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## Tenofovirdizoproksil

Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije tenofovirdizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višim ili jednakim kliničkim razinama izloženosti te s mogućim značajem za kliničku upotrebu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti te smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (kod štakora i pasa). U mladim odraslim štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi  $\geq 5$  puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženim majmunima pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja ( $\geq 40$  puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koje je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdana rezultate u jednom soju upotrijebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (UDS, engl. *unscheduled DNA synthesis*; test neplanirane DNK sinteze) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleus testu *in vivo* na koštanoj srži miševa.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

## Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila

Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog mjeseca ili manje s kombinacijom tih dvaju sastojaka nisu ustanovila egzacerbaciju toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima provedenim sa svakom komponentom lijeka odvojeno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete*

celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza  
natrijev laurilsulfat  
karmelozanatrij, umrežena  
željezov oksid, crveni (E172)  
magnezijev stearat  
natrijev stearilfumarat

#### *Film ovojnica*

poli(vinilni alkohol)  
makrogol 3350  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca kada se čuva u originalnom pakiranju na temperaturi ne iznad 25°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja i integriranim silikagelom kao sredstvom za sušenje.  
Veličine pakiranja: 30 filmom obloženih tableta (1x30) i 90 filmom obloženih tableta (3x30).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1263/001 30 filmom obloženih tableta

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmom obloženih tableta

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 8. veljače 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila (u obliku sukcinata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta  
90 (3 bočice s 30) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, ako se ne čuva na temperaturi iznad 25°C.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1263/001 30 filmom obloženih tableta

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA za bočicu**

**1. NAZIV LIJEKA**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovidizoproksila (u obliku sukcinata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, ako se ne čuva na temperaturi iznad 25°C.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete**

efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Kako uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i za što se koristi**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sadrži tri djelatne tvari** koje se koriste za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV):

- efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI)
- emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- tenofovir je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI)

Te su djelatne tvari poznate i kao antiretrovirusni lijekovi, a svaka od njih djeluje na način da inhibira enzim (reverznu transkriptazu) koji je nužan za umnožavanje virusa.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je namijenjen za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)** odraslih osoba u dobi od 18 godina i više koje su prethodno bile liječene drugim antiretrovirusnim lijekovima i njihova je infekcija virusom HIV-1 pod kontrolom najmanje tri mjeseca. Bolesnici ne smiju imati neuspjeh u prethodnom liječenju infekcije virusom HIV-a.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

##### **Nemojte uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

- **ako ste alergični** na efavirenz, emtricitabin, tenofoviridizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako bolujete od teške bolesti jetre.**
- **ako imate bolest srca, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala, zbog čega ste izloženi visokom riziku od teških problema sa srčanim ritmom (torsade de pointes).**

- ako je bilo koji član Vaše obitelji (roditelji ili njihovi roditelji, braća ili sestre) iznenada umro uslijed srčanih problema ili je rođen sa srčanim problemom.
- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi kao što je kalij ili magnezij.
- **ako trenutno uzimate** bilo koji od sljedećih lijekova (pogledajte također „Drugi lijekovi i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka“):
  - **astemizol ili terfenadin** (koriste se za liječenje peludne groznice i drugih alergija)
  - **beprihidil** (koristi se za liječenje bolesti srca)
  - **cisaprid** (koristi se za liječenje žgaravice)
  - **elbasvir/grazoprevir** (koristi se za liječenje hepatitisa C)
  - **ergot alkaloida** (na primjer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (koriste se za liječenje migrena i klasterskih glavobolja)
  - **midazolam ili triazolam** (koriste se za lakše spavanje)
  - **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (koristi se za liječenje određenih psihičkih stanja)
  - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i anksioznosti)
  - **vorikonazol** (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
  - **flekainid, metoprolol** (koristi se za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja)
  - **određene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazol)
  - **lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol**
  - **određene lijekove za liječenje malarije**
  - **metadon** (koristi se za liječenje ovisnosti o opioidima).

→ **Uzimate li bilo koji od tih lijekova, bez odlaganja to recite svojem liječniku.** Uzimanje tih lijekova zajedno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može uzrokovati ozbiljne ili po život opasne nuspojave ili onemogućiti pravilno djelovanje tih lijekova.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- **HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek,** iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe. Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. I tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom virusom HIV-a.
- Morate biti pod nadzorom liječnika tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- **Obavijestite svog liječnika:**
  - **ako uzimate druge lijekove** koji sadrže efavirenz, emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofovirafenamid ili lamivudin ili adefovirdipivoksil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se ne smije uzimati zajedno s bilo kojim od tih lijekova.
  - **ako imate ili ste imali bolest bubrega,** ili su testovi ukazivali na probleme s bubrezima. Uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne preporučuje se ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može negativno utjecati na bubrege. Prije početka liječenja liječnik će možda zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja rada Vaših bubrega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se obično ne uzima s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege (pogledajte *Drugi lijekovi i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će jednom tjedno pratiti funkciju Vaših bubrega.

- **ako imate srčani poremećaj, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala.**
- **ako ste nekada imali psihičku bolest**, uključujući depresiju, ili ovisnost o drogama ili alkoholu. Odmah se obratite liječniku osjetite li depresiju, ako razmišljate o samoubojstvu ili imate neobične misli (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*).
- **ako ste nekada imali konvulzije (napadaje)** ili ste liječeni antikonvulzivima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Uzimate li bilo koji od tih lijekova, Vaš liječnik mora provjeriti razinu antikonvulziva u Vašoj krvi da bi se osiguralo da se ona nije promijenila zbog uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Liječnik će Vam možda propisati drugi antikonvulziv.
- **ako ste nekada imali bolest jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe kombiniranim antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većemu riziku od teških i potencijalno po život opasnih problema s jetrom. Liječnik može zatražiti krvne pretrage da bi provjerio koliko dobro Vaša jetra radi ili Vam može propisati drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (pogledajte iznad u dijelu 2, *Nemojte uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

Ako ste zaraženi hepatitisom B, liječnik će pažljivo razmisliti o najboljem režimu liječenja za Vas. Tenofoviridizoproksil i emtricitabin, dvije od djelatnih tvari koje sadrži Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, pokazuju određenu aktivnost protiv virusa hepatitisa B, iako emtricitabin nije odobren za liječenje infekcije hepatitisa B. Vaši simptomi hepatitisa možda će se pogoršati nakon prekida uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Liječnik može u pravilnim intervalima tražiti krvne pretrage da bi provjerio koliko dobro Vaša jetra radi (pogledajte dio 3, *Ako prestanete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

- Bez obzira jeste li ili niste do sada imali bolesti jetre, liječnik će razmotriti potrebu za redovitim krvnim pretragama da bi se utvrdilo kako Vaša jetra radi.
- **Ako ste stariji od 65 godina.** Provedena su ispitivanja na premalom broju bolesnika starijih od 65 godina. Ako ste stariji od 65 godina, a propisan Vam je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.
- **Nakon što započnete s uzimanjem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, pazite na sljedeće:**
  - **pojava omaglice, otežanog spavanja, omamljenosti, problema u koncentraciji ili nenormalnih snova.** Te nuspojave mogu se pojaviti u prvih 1 ili 2 dana liječenja, a obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
  - **bilo kakvi znakovi osipa na koži.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može uzrokovati pojavu osipa. Primijetite li bilo kakve znakove teškog osipa s mjehurima



ili vrućicom, odmah prestanite s uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i obratite se svojem liječniku. Ako ste imali osip tijekom uzimanja drugog NNRTI lijeka, kod Vas postoji veći rizik od pojave osipa tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- **bilo kakvi znakovi upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom infekcijom virusom HIV-a (AIDS) i oportunističkim infekcijama u dosadašnjem tijeku bolesti mogu se ubrzo nakon početka liječenja infekcije virusom HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija. Vjeruje se da je uzrok tih simptoma poboljšanje imunološkog odgovora tijela koje tijelu omogućava da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez pojave očitih simptoma. Ako opazite bilo koji od simptoma infekcije, odmah o tome obavijestite liječnika.

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, odmah obavijestite svog liječnika kako biste dobili potrebno liječenje.

- **tegobe s kostima.** U nekih se bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može razviti koštana bolest koja se naziva osteonekrozom (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano prestankom opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti, između ostalih, mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite liječnika.

Tegobe s kostima (koje ponekad dovode do prijeloma) mogu se također pojaviti zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*).

## Djeca i adolescenti

- **Nemojte Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka davati djeci niti adolescentima** mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u djece i adolescenata nije ispitana.

## Drugi lijekovi i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se ne smije uzimati zajedno s određenim lijekovima.** Ti su lijekovi navedeni pod *Nemojte uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*, na početku dijela 2. Među njima su neki lijekovi koji se često uzimaju i neki biljni pripravci (uključujući gospinu travu) koji mogu uzrokovati ozbiljne interakcije.

**Obavijestite svog liječnika** ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Također, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadržavaju efavirenz (osim ako Vam je to preporučio liječnik), emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofovirafenamid kao i lamivudin ili adefovirdipivoksil.

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate druge lijekove koji bi mogli naškoditi Vašim bubrezima. Neki primjeri uključuju:

- aminoglikozidi, vankomicin (lijekovi za bakterijske infekcije)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (lijekovi za virusne infekcije)
- amfotericin B, pentamidin (lijekovi za gljivične infekcije)
- interleukin-2 (za liječenje raka)
- nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može imati interakcije s drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što je ekstrakt *Ginkgo biloba*. Kao rezultat toga može doći do utjecaja na količine lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i drugih lijekova u Vašoj krvi. To može spriječiti pravilno djelovanje lijekova ili učiniti nuspojave težima. U nekim slučajevima liječnik treba prilagoditi dozu lijeka ili provjeriti njegovu razinu u krvi. **Važno je da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**

- **Lijekovi koji sadržavaju didanozin (za liječenje infekcije HIV-om):** Uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka drugim antivirusnim lijekovima koji sadržavaju didanozin može Vam se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. Kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadržavaju tenofovirdizoproksil i didanozin, u rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada uzrokuju smrt. Liječnik će pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti lijekovima koji sadržavaju tenofovir i didanozin.
- **Drugi lijekovi za liječenje infekcije HIV-om:** Sljedeći inhibitori proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ili atazanavir ojačan ritonavinom ili sakvinavir. Vaš će liječnik možda razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka ili mijenjanje doze inhibitora proteaze. Također, obavijestite liječnika ako uzimate maravirok.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Lijekovi koji se koriste za snižavanje razine masnoća u krvi (poznati i pod nazivom statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će provjeravati razine kolesterola u Vašoj krvi i prema potrebi razmotriti mijenjanje doze statina.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može smanjiti koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti koncentraciju efavirenta, jedne od komponenti lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti primjenu drugog antikonvulziva.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija,** uključujući tuberkulozu i infekciju s *Mycobacterium avium* kompleksom koja je povezana s AIDS-om: klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik će možda morati razmotriti mijenjanje doze ili uvođenje drugog antibiotika. Osim toga, liječnik će možda razmotriti i davanje dodatne doze efavirenta za liječenje Vaše infekcije HIV-om.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotici):** itrakonazol ili posakonazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može smanjiti količinu itrakonazola ili posakonazola u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti uvođenje drugog antimikotika.
- **Lijekovi koji se koriste za liječenje malarije:** atovakvon/proguanil ili artemeter/lumefantrin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može smanjiti količinu atovakvona/proguanila ili artemetera/lumefantrina u krvi.
- **Hormonski kontraceptivi, kao što su tablete za sprječavanje trudnoće, kontraceptivi koji se primjenjuju injiciranjem (na primjer Depo-Provera), ili kontracepcijski implantati (na primjer Implanon):** Morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte *Trudnoća i dojenje*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. U žena koje su uzimale efavirenz koji je jedna od djelatnih tvari lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, a istodobno su koristile i kontracepcijski implantat zabilježeni su slučajevi trudnoća, iako nije ustanovljeno da je terapija efavirenzom uzrokovala neučinkovitost kontraceptiva.
- **Sertralin,** lijek koji se koristi za liječenje depresije; liječnik će Vam možda morati promijeniti

- dozu sertralina.
- **Bupropion**, lijek koji se koristi za liječenje depresije ili kao pomoć za prestanak pušenja: liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu bupropiona.
- **Diltiazem i slični lijekovi (poznati pod nazivom blokatori kalcijevih kanala)**: Kada započnete s uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **Lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa (poznati i pod nazivom imunosupresivi)**, kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus. Kada započnete ili prestanete s uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka liječnik će Vam pomno nadzirati razine imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagoditi njihove doze.
- **Varfarin ili acenokumarol** (lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi): liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
- **Ekstrakt *Ginkgo biloba*** (biljni pripravak).

### Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

**Žene ne bi smjele zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka niti 12 tjedana nakon prekida liječenja.** Vaš će liječnik prije početka liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka možda zatražiti da obavite test trudnoće kako biste bili sigurni da niste trudni.

### Ako postoji mogućnost da zatrudnite tijekom uzimanja lijeka

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**, trebate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (primjerice, kondom) u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije, uključujući oralne tablete (oralna kontracepcija) i druge oblike hormonske kontracepcije (na primjer, implantati, injekcije). Efavirenz, jedna od djelatnih tvari lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, može se zadržati u krvi određeno vrijeme nakon prekida liječenja. Iz tog razloga trebate nastaviti s poduzimanjem gore navedenih mjera kontracepcije još 12 tjedana nakon prestanka uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

**Odmah obavijestite liječnika ako ste trudni ili namjeravate zatrudnjeti.** Ako ste trudni, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka smijete uzimati isključivo ako Vi i Vaš liječnik odlučite da je njezino uzimanje nužno.

U nerođenih životinja i djece žena koje su tijekom trudnoće uzimale efavirenz zabilježene su ozbiljne urođene mane.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Ako ste Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

**Nemojte doći tijekom liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.** HIV i sastojci lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mogu se prenijeti majčinim mlijekom i ozbiljno naštetiti Vašem djetetu.

### Upravljanje vozilima i strojevima

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može uzrokovati omaglicu, manjak koncentracije i omamljenost.** Osjećate li te simptome, nemojte voziti niti koristiti bilo kakve alate ili

strojeve.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Preporučena doza je:**

Jedna tableta dnevno, primijenjena na usta. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se treba uzimati na prazan želudac (stanje koje se obično definira kao 1 sat prije ili 2 sata nakon jela), po mogućnosti prije spavanja. To može smanjiti negativan utjecaj nekih nuspojava (na primjer, omaglice, omamljenosti). Progutajte cijelu tabletu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s vodom.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se mora uzimati svaki dan.

Ako Vaš liječnik odluči da je potrebno prekinuti uzimanje neke od komponenti lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, možda ćete dobiti odvojeno efavirenz, emtricitabin i/ili tenofoviridizoproksil ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

#### **Ako uzmete više lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nego što ste trebali**

Ako ste slučajno uzeli previše tableta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava povezanih s ovim lijekom (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*). Zatražite savjet od liječnika ili najbliže hitne medicinske službe. Ponesite sa sobom bočicu s tabletama, tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

**Ako ipak propustite uzeti jednu dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a to ste primijetili prije nego je proteklo 12 sati od vremena kada lijek obično uzimate**, uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.

**Ako je ionako skoro vrijeme da uzmete sljedeću dozu (preostalo je manje od 12 sati)**, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte, pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

**Ako ste povratili tabletu (unutar 1 sata nakon što ste uzeli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka)**, uzmite drugu tabletu. Nemojte čekati da stigne vrijeme za uzimanje sljedeće tablete. Drugu tabletu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sat nakon uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

#### **Ako prestanete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

**Nemojte prestati s uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bez razgovora sa svojim liječnikom.** Prestanak uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka može ozbiljno ugroziti Vašu reakciju na buduće liječenje. Ako ste prestali s uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, razgovarajte s liječnikom prije nego počnete ponovno uzimati tablete Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ako ste

imali problema ili je potrebno prilagođavanje Vaše doze, liječnik će možda razmotriti zasebno davanje komponenti lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

**Kada se Vaša zaliha lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka približi kraju,** nabavite novu količinu od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer se količina virusa može početi povećavati čak i ako prestanete uzimati lijek samo nakratko. Virus tada može postati otporniji na liječenje.

**Ako imate i HIV infekciju i hepatitis B,** jako je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. U nekih su bolesnika krvne pretrage ili simptomi ukazivali da se stanje hepatitisa pogoršalo nakon prestanka uzimanja emtricitabina ili tenofoviridizoproksila (dva od tri sastojka lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Ako prestajete s uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, Vaš će liječnik možda preporučiti nastavak liječenja hepatitisa B. Možda će do 4 mjeseca nakon prestanka liječenja biti potrebne krvne pretrage da bi se provjerilo kako radi Vaša jetra. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

→ Liječnika odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika**

- **Laktacidoza** (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika), ali ozbiljna nuspojava koja može biti smrtonosna. Sljedeće nuspojave mogu biti znakovi laktacidoze:
  - duboko, brzo disanje
  - omamljenost
  - mučnina, povraćanje i bol u želucu.

→ **Mislite li da možda imate laktacidozu, odmah se obratite liječniku.**

#### **Ostale moguće ozbiljne nuspojave**

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može uzrokovati teške reakcije na koži (Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pogledajte dio 2)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- srdito ponašanje, samoubilačke misli, neobične misli, paranoja, nemogućnost jasnog razmišljanja, promjene raspoloženja, osoba čuje ili vidi stvari koje nisu stvarne (halucinacije), pokušaji samoubojstva, promjena osobnosti (psihoza), katonija (stanje u kojem se bolesnik tijekom određenog razdoblja ne kreće niti govori)
- bol u trbuhu prouzrokovana upalom gušterače

- zaboravljivost, zbunjenost, grčenje (epileptični napadaji), nekoherentan govor, tremor (drhtanje)
- žutilo kože i očiju, svrbež ili bolovi u trbuhu uzrokovani upalom jetre
- oštećenje bubrežnih kanalića

Psihijatrijske nuspojave osim onih navedenih iznad uključuju deluzije (lažna uvjerenja) i neurozu. Neki su bolesnici počinili samoubojstvo. Ti se problemi češće javljaju u osoba koje već ranije imale mentalnu bolest. Osjetite li te simptome, bez odlaganja obavijestite svojeg liječnika.

Nuspojave na jetri: ako ste inficirani i virusom hepatitisa B, nakon prekida liječenja može doći do pogoršanja hepatitisa (pogledajte dio 3).

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika):

- zatajenje jetre koje u nekim slučajevima može dovesti do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva dogodilo se kod bolesnika koji su imali postojeću bolest jetre, ali postoji i nekoliko slučajeva kod bolesnika bez postojeće bolesti jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi
- bolovi u leđima prouzročeni problemima s bubrežima, uključujući zatajenje bubrega. Liječnik će Vam možda napraviti krvne pretrage da provjeri rade li bubrezi ispravno
- omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedične prijelome) do koje može doći uslijed oštećenja stanica bubrežnih kanalića
- masna jetra

→ **Mislite li da imate bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obratite se svojem liječniku.**

### **Najčešće nuspojave**

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 bolesnika)

- omaglica, glavobolja, proljev, mučnina, povraćanje
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije
- osjećaj slabosti

*Pretrage mogu također pokazati:*

- smanjene razine fosfata u krvi
- povećane razine kreatin kinaze u krvi koje mogu dovesti do bolova u mišićima i slabosti

### **Ostale moguće nuspojave**

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 bolesnika)

- alergijske reakcije
- poremećaji koordinacije i ravnoteže
- osjećaj brige ili depresije
- otežano spavanje, abnormalni snovi, poteškoće u koncentraciji, omamljenost
- bol, bol u trbuhu
- problemi s probavom koji dovode do slabog osjećanja nakon obroka, osjećaj napuhnutosti, vjetrovi (flatulencija)
- gubitak apetita
- umor
- svrbež
- promjene boje kože, uključujući mjestimično tamnjenje kože koje često započinje na šakama i tabanima

*Pretrage mogu također pokazati:*

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- poteškoće s jetrom ili gušteračom
- povišene trigliceride (masne kiseline), bilirubin ili šećer u krvi

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 100 bolesnika):

- propadanje mišića, bolovi u mišićima ili slabost mišića
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- osjećaj vrtoglavice ili naginjanja (vertigo), zviždanje, zvonjava ili drugi stalan zvuk u ušima
- zamućen vid
- zimica
- povećanje dojki u muškaraca
- smanjen spolni nagon
- navale crvenila
- suha usta
- povećani apetit

*Pretrage mogu također pokazati:*

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povećanu razinu kreatinina u krvi
- proteine u mokraći
- povećan kolesterol u krvi

Propadanje mišića, omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedičnim prijelomima), bolovi u mišićima, slabost mišića i smanjenje kalija ili fosfata u krvi može nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće nuspojave su **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na svakih 1000 bolesnika)

- osip na koži koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunce

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, ako se ne čuva na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sadrži

- Djelatne tvari su efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil. Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg of tenofovirdizoproksila (u obliku sukcinata).
- Drugi sastojci su:  
*Jezgra tablete:* mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev laurilsulfat, umrežena karmelozanatrij, crveni željezov oksid (E172), magnezijev stearat i natrijev stearyl fumarat.  
*Film ovojnica:* poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk, crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172). Pogledajte dio 2.  
„Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sadrži natrij”.

### Kao Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka izgleda i sadržaj pakiranja

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmom obložene tablete (tablete) su svijetlonarančastoružičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova. Dimenzije tablete: 20 x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je dostupan u bočicama s 30 tableta, s zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja i integriranim sredstvom za sušenje, što pomaže u zaštiti tableta od vlage.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije s 1 bočicom od 30 filmom obloženih tableta ili 90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođači

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

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

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: + 30 210 6256177

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Consilient Health (UK) Ltd.**

Tel: +44 (0)203 751 1888

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.