

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,5 mg μεταδιθειώδες νάτριο και 105,5 mg μονοϋδρική λακτόζη.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ χρώματος, αμφίκυρτο δισκίο σε σχήμα καψακίου με στρογγυλεμένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαστάσεων περίπου 21 mm × 11 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «M» στη μία πλευρά και την ένδειξη «TME» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Η απόδειξη του θεραπευτικού οφέλους του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil βασίζεται κυρίως σε δεδομένα 48 εβδομάδων από μία κλινική μελέτη, στην οποία ασθενείς με σταθερή ιολογική καταστολή υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή άλλαξαν σε efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη εντατική θεραπεία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν τον συνδυασμό του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και άλλων αντιρετροϊκών ουσιών

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό της λοίμωξης από τον ιό HIV.

## Δοσολογία

### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο από του στόματος μία φορά ημερησίως.

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

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

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

Αναμένεται ότι η έκθεση στο tenofovir (AUC) θα είναι κατά 30% περίπου χαμηλότερη μετά τη χορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan με άδειο στομάχι σε σύγκριση με το μεμονωμένο συστατικό tenofovir disoproxil όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα της μείωσης στη φαρμακοκινητική έκθεση. Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς, η κλινική σημασία αυτής της μείωσης μπορεί να αναμένεται ότι θα είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν κρίνεται σκόπιμη η οριστική παύση της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ή όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir disoproxil. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Σε περίπτωση που σταματήσει η αγωγή με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μακρά ημίσεια ζωή του efavirenz (βλ. παράγραφο 5.2) και η μακρά ενδοκυττάρια ημίσεια ζωή της emtricitabine και του tenofovir. Λόγω των διακυμάνσεων αυτών των παραμέτρων μεταξύ των ασθενών και της ανησυχίας σχετικά με την ανάπτυξη αντοχής, πρέπει να εξετάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας του HIV, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το λόγο για την οριστική παύση της θεραπείας.

### *Αναπροσαρμογή της δόσης*

Εάν το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan συγχρησιμοποιείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης ποσότητας efavirenz 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) (βλ. παράγραφο 4.5).

## Ειδικό πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Η χορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan σε ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο [Child-Pugh-Turcotte (CPT), Κατηγορίας A] μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με τη συνήθη συνιστώμενη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με το efavirenz (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Αν σταματήσει η χορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και από τον ιό HBV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

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

## **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

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

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

Συγχορήγηση με βορικοναζόλη. Το efavirenz μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, ενώ η βορικοναζόλη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του efavirenz στο πλάσμα. Δεδομένου ότι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση του efavirenz δεν μπορεί να μεταβληθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Χορήγηση σε ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σχετική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαίμια.

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

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν:

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

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ως σταθερός συνδυασμός το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα ίδια δραστικά συστατικά, emtricitabine ή tenofovir disoproxil. Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν efavirenz, εκτός εάν αυτό απαιτείται για αναπροσαρμογή της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιοτήτων με την emtricitabine, το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide.

Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και διδανოსίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δεν συνιστάται, καθώς οι συγκεντρώσεις του velpatasvir και του voxilaprevir στο πλάσμα αναμένεται να μειωθούν μετά από συγχορήγηση με efavirenz, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση του sofosbuvir/velpatasvir ή του sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες.

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

##### Αλλαγή από μια αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεασών (PI)

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς που ακολουθούν αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεασών (PI) η αλλαγή σε efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αυξήσεις τού ιικού φορτίου και για

ανεπιθύμητες ενέργειες, καθ' ότι το προφίλ ασφαλείας του efavirenz διαφέρει από αυτό των αναστολέων πρωτεασών.

### Ευκαιριακές λοιμώξεις

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

### Μετάδοση του HIV

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

### Επίδραση της τροφής

Η χορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο efavirenz (βλ. παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά τη νυχτερινή κατάκλιση.

### Ηπατική νόσος

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.2). Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil αντενδείκνυται στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Επειδή το efavirenz μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα του CYP, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες από το efavirenz, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με την ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

### Ηπατικά συμβάντα

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια έγιναν επίσης σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.8). Η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου.

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

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

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil όσον αφορά στη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν έχουν μελετηθεί. Η emtricitabine και το tenofovir μεμονωμένα και σε συνδυασμό μεταξύ τους έχουν επιδείξει δράση κατά του ιού HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Η έως τώρα περιορισμένη κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι η emtricitabine και το tenofovir disoproxil εμφανίζουν δράση κατά του ιού HBV, όταν χρησιμοποιούνται ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης. Η διακοπή της αγωγής με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Οι ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν την αγωγή με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις για τουλάχιστον τέσσερις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Εάν χρειάζεται, μπορεί να αιτιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

#### Παράταση QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του QTc με τη χρήση efavirenz (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Για τους ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας τύπου ριπιδίου (Torsade de Pointes) ή που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστό κίνδυνο για εμφάνιση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας τύπου ριπιδίου, εξετάστε τις εναλλακτικές του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

#### Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν efavirenz. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν η πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Έχουν επίσης γίνει κάποιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά τύπου ψύχωσης και κατατονία. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες έτσι ώστε, όταν εμφανίζουν συμπτώματα, όπως, σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή τάση για αυτοκτονία να επικοινωνούν με το γιατρό τους αμέσως, ώστε αυτός να εκτιμά την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση του efavirenz και αν συμβαίνει αυτό, να προσδιορίζει εάν ο κίνδυνος της συνεχιζόμενης αγωγής υπερσχύει του θεραπευτικού οφέλους (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Συμπτώματα νευρικού συστήματος

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν efavirenz 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες. Ζάλη παρατηρήθηκε επίσης σε κλινικές μελέτες με emtricitabine και tenofovir disoproxil. Κεφαλαλγία αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες με emtricitabine (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με το efavirenz συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της αγωγής και γενικά εξαφανίζονται μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις

εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορούν να βελτιωθούν με τη συνέχιση της αγωγής και δεν προϋποθέτουν την κατά συνέπεια έναρξη κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

### Επιληπτικές κρίσεις

Σε ασθενείς που ελάμβαναν efavirenz παρατηρήθηκαν σπασμοί, γενικά επί της παρουσίας γνωστού ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, όπως η φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν η καρβαμαζεπίνη συγχωρηγήθηκε με efavirenz (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιοδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η χρήση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχωρήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν η συγχωρήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και νεφροτοξικών ουσιών (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir, ιντερλευκίνη-2) είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και παρουσίαζαν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil συγχωρηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

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

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, καθώς και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρου ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Στις περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας ή σε ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε <50 ml/min σε οποιονδήποτε ασθενή που λαμβάνει efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Εφόσον το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil είναι ένα προϊόν συνδυασμού και το μεσοδιάστημα δοσολογίας των μεμονωμένων συστατικών δεν μπορεί να αλλάξει, η θεραπεία με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Η διακοπή της θεραπείας με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil θα πρέπει επίσης να εξεταστεί ως ενδεχόμενο στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία. Όταν κρίνεται σκόπιμη η οριστική διακοπή της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ή



όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir disoproxil.

### Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και, σπάνια, να συντελέσουν σε κατάγματα, ενδεχομένως να συνδέονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil εγγύς νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ). Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-99-903) κατά την οποία συγκρίθηκαν το tenofovir disoproxil με τη σταβουδίνη χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και efavirenz σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ενήλικες ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοδεικτών των οστών από την έναρξη της θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με το tenofovir disoproxil την 144η εβδομάδα. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την 96η εβδομάδα. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά συσχετιζόμενες οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων αυτής της μελέτης.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο αξιοσημείωτες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεασών. Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

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

### Δερματικές αντιδράσεις

Έχει αναφερθεί ήπιο έως μέτριο εξάνθημα με τα μεμονωμένα συστατικά του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Το εξάνθημα που σχετίζεται με το συστατικό efavirenz συνήθως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανεκτικότητα και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται από φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από το 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με efavirenz (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Η χορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο από φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Η εμπειρία με efavirenz σε ασθενείς οι οποίοι σταμάτησαν τη θεραπεία με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες της κατηγορίας μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) είναι περιορισμένη. Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν συνιστάται για ασθενείς που παρουσίασαν απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν NNRTI.

### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

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

βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

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

### Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

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

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

### Οστεονέκρωση

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

### Ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που περιλαμβάνουν μεταλλάξεις

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που περιλαμβάνουν την K65R, M184V/I ή K103N μετάλλαξη (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

### Ηλικιωμένοι

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

## Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 7,5 mg μεταδιθειώδους νατρίου ανά δόση, το οποίο μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει βαριάς μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 105,5 mg λακτόζης. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Εφόσον το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan περιέχει efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil, οποιοσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτές τις ουσίες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ως σταθερός συνδυασμός, το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα συστατικά emtricitabine ή tenofovir disoproxil. Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν efavirenz, εκτός εάν αυτό απαιτείται για αναπροσαρμογή της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιοτήτων με την emtricitabine, το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη. Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχωρηγείται με adefovir dipiroxil ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide.

Το efavirenz είναι *in vivo* επαγωγέας των CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ουσίες που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηγούνται μαζί με efavirenz. Το efavirenz μπορεί να είναι επαγωγέας των CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο, αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφής (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συγχωρήγηση των efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με μεταμιζόλη, η οποία είναι επαγωγέας του μεταβολισμού ενζύμων, περιλαμβανομένου του CYP2B6 και του CYP3A4, ενδέχεται να προκαλέσει μείωση στις συγκεντρώσεις των efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil στο πλάσμα με πιθανότητα μείωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή στις περιπτώσεις συγχωρήγησης μεταμιζόλης και efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Η κλινική απόκριση ή/και τα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθούνται δεόντως.

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

*In vitro* και κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι το ενδεχόμενο των διαμεσολαβούμενων από το CYP αλληλεπιδράσεων στις οποίες εμπλέκονται η emtricitabine και το tenofovir disoproxil με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό.

### Αλληλεπίδραση με εξετάσεις για κανναβινοειδή

Το efavirenz δε δεσμεύεται στους υποδοχείς κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα εξετάσεων των ούρων για κανναβινοειδή με ορισμένες δοκιμασίες ελέγχου σε άτομα που δεν είχαν λοίμωξη και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έλαβαν efavirenz. Επιβεβαιωτικές εξετάσεις μέσω μιας πιο ειδικής μεθόδου, όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστώνται σε αυτές τις περιπτώσεις.

### Αντενδείξεις συγχορήγησης

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), καθώς η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.3).

*Elbasvir/grazoprevir*: Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται επειδή ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στο elbasvir/grazoprevir (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

*Βορικοναζόλη*: Η συγχορήγηση σταθερών δόσεων efavirenz και βορικοναζόλης αντενδείκνυται. Δεδομένου ότι το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση του efavirenz δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

*St. John's wort (Hypericum perforatum)*: Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα του efavirenz στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν όταν συγχορηγείται με St. John's wort, λόγω της επαγωγής των μεταβολικών ενζύμων του φαρμακευτικού προϊόντος ή/και των πρωτεϊνών μεταφοράς από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να διακόψει το St. John's wort, να ελεγχθούν τα επίπεδα του ιού και εάν είναι δυνατόν και τα επίπεδα του efavirenz. Τα επίπεδα του efavirenz μπορεί να αυξηθούν όταν διακοπεί το St. John's wort. Η επαγωγική δράση του St. John's wort μπορεί να συνεχίζεται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

*Φαρμακευτικά προϊόντα παράτασης του διαστήματος QT*: Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil αντενδείκνυται με την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία τύπου ριπιδίου (Torsade de Pointes), όπως είναι: αντιαρρυθμικά των τάξεων IA και III, νευροληπτικοί και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων των ακόλουθων τάξεων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, αντιμυκητιασικοί παράγοντες ιμιδαζόλη και τριαζόλη, ορισμένα μη κατασταλτικά αντιισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σισαπρίδη, φλεκαϊνίδη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

### Μη συνιστώμενη συγχορήγηση

*Atazanavir/ritonavir*: Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για atazanavir/ritonavir σε συνδυασμό με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Συνεπώς, η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

*Διδανοσίνη*: Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

*Sofosbuvir/velpatasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*: Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

*Praziquantel*: Η ταυτόχρονη χρήση του efavirenz με το praziquantel δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων του praziquantel στο πλάσμα, με κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας λόγω αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού από το efavirenz. Σε περίπτωση που απαιτείται ο συνδυασμός, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης δόσης του praziquantel.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που απομακρύνονται μέσω των νεφρών*: Εφόσον η emtricitabine και το tenofovir απομακρύνονται κυρίως μέσω των νεφρών, η συγχορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται ως προς την ενεργή σωληναριακή απέκκριση (π.χ. cidofovir) ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στον ορό της emtricitabine, του tenofovir ή/και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η χρήση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.», μία φορά ημερησίως ως «q.d.» και μία φορά κάθε 8 ώρες ως «q8h»). Εάν είναι διαθέσιμα, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% δίνονται σε παρενθέσεις.

**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
<b>ΑΝΤΙ-ΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντικά κατά του HIV</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών</b>		
Atazanavir/ ritonavir/ Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir με tenofovir οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στο tenofovir. Υψηλότερες συγκεντρώσεις tenofovir είναι δυνατόν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil δεν συνιστάται.
Atazanavir/ ritonavir/ Efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% έως ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	
Atazanavir/ ritonavir/ Efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10% έως ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔*/ ** (↓ 5% έως ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/ ** (↓ 16 έως ↑ 49) (επαγωγή του CYP3A4). * Εάν συγκριθεί με atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg q.d. το βράδυ χωρίς efavirenz. Αυτή η μείωση της C <sub>min</sub> του atazanavir μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα του atazanavir. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού. Η συγχορήγηση του efavirenz με atazanavir/ritonavir δεν συνιστάται.	
Atazanavir/ ritonavir/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Darunavir/ ritonavir/ Efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)  * χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις. Παρόμοια πορίσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (επαγωγή του CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (αναστολή CYP3A4)	Το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με darunavir/ritonavir 800/ 100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C <sub>min</sub> του darunavir. Εάν το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με darunavir/ ritonavir, πρέπει να
Darunavir/ ritonavir/ Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)  * χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα με darunavir/ ritonavir 600/ 100 mg δύο φορές ημερησίως. Τα darunavir/ ritonavir θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil.
Darunavir/ ritonavir/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διάφορες οδούς αποβολής, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Βλ. παρακάτω γραμμή για το ritonavir. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να ενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική ασθένεια ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικές ουσίες.
Fosamprenavir/ ritonavir/ Efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Τα efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και fosamprenavir/ ritonavir μπορούν
Fosamprenavir/ ritonavir/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Fosamprenavir/ ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Βλ. παρακάτω γραμμή για το ritonavir.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Indinavir/ Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Παρόμοια μείωση στην έκθεση στο indinavir παρατηρήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση indinavir 1.000 mg q8h και efavirenz 600 mg q.d. (επαγωγή του CYP3A4). Για τη συγχορήγηση του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με το ritonavir παρακάτω.	Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα, ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για το indinavir όταν συγχορηγείται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil. Ενώ η κλινική σημασία της μείωσης των συγκεντρώσεων του indinavir δεν έχει καθορισθεί, το μέγεθος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που έχει παρατηρηθεί θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει και τα δύο: efavirenz, ένα συστατικό του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil, και indinavir.
Indinavir/ Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinavir/ Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/ 245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinavir/ ritonavir/ Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Lopinavir/ Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 έως ↑ 66) Υψηλότερες συγκεντρώσεις tenofovir είναι δυνατόν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τα lopinavir/ ritonavir όταν συγχορηγούνται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil. Η συγχορήγηση lopinavir/ ritonavir και efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil δεν συνιστάται.



<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Lopinavir/ ritonavir μαλακά καψάκια ή πόσιμο διάλυμα /Efavirenz	Σημαντική μείωση της έκθεσης στο lopinavir, απαιτώντας αναπροσαρμογή της δόσης του lopinavir/ ritonavir. Όταν συγχορηγούνται με το efavirenz και δύο NRTIs, 533/ 133 mg lopinavir/ritonavir (μαλακά καψάκια) δύο φορές ημερησίως, παρατηρήθηκαν παρόμοιες συγκεντρώσεις του lopinavir στο πλάσμα σε σύγκριση με το lopinavir/ritonavir (μαλακά καψάκια) 400/ 100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς το efavirenz (ιστορικά δεδομένα).	
Lopinavir/ ritonavir δισκία / Efavirenz (400/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Συγκεντρώσεις lopinavir: ↓ 30 – 40%	
(500/ 125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Συγκεντρώσεις του lopinavir: παρόμοιες με lopinavir/ ritonavir 400/ 100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς efavirenz. Είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης του lopinavir/ritonavir, όταν χορηγείται με το efavirenz. Για τη συγχορήγηση του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με το ritonavir παρακάτω.	
Lopinavir/ ritonavir/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Ritonavir/ Efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonavir: Πρωινή AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βραδινή AUC: ↔ Πρωινή C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βραδινή C <sub>max</sub> : ↔ Πρωινή C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) Βραδινή C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) (αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού που διενεργείται μέσω του CYP) Όταν το efavirenz χορηγήθηκε με ritonavir 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα, εκδηλώθηκαν ζάλη, ναυτία, παραίσθησία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir (100 mg μία ή δύο φορές ημερησίως).	Η συγχορήγηση ritonavir σε δόσεις των 600 mg και efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil δεν συνιστάται. Όταν χορηγείται efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil σε ένα θεραπευτικό σχήμα με χαμηλές δόσεις ritonavir, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το efavirenz, λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.
Ritonavir/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Saquinavir/ ritonavir/ Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Για τη συγχορήγηση του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με το ritonavir παραπάνω.	Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τα saquinavir/ritonavir όταν συγχορηγούνται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil. Η συγχορήγηση saquinavir/

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Saquinavir/ ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με saquinavir ενισχυμένο με ritonavir.	ritonavir και efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil δεν συνιστάται. Δεν συνιστάται η χρήση του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με το saquinavir ως μοναδικού αναστολέα πρωτεασών.
Saquinavir/ ritonavir/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
<b>Ανταγωνιστής CCR5</b>		
Maraviroc/ Efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62) Δεν έχουν μετρηθεί συγκεντρώσεις efavirenz, δεν αναμένονται επιδράσεις.	Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει maraviroc.
Maraviroc/ Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Δεν έχουν μετρηθεί συγκεντρώσεις tenofovir, δεν αναμένονται επιδράσεις.	
Maraviroc/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
<b>Αναστολέας μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης</b>		
Raltegravir/ Efavirenz (εφάπαξ δόση 400 mg/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (επαγωγή UGT1A1)	Τα efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και raltegravir μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Raltegravir/ Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (άγνωστος μηχανισμός αλληλεπίδρασης) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegravir/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<p><b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b></p>	<p><b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b></p> <p><b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b></p> <p><b>(μηχανισμός)</b></p>	<p><b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p><b>NRTIs και NNRTIs</b></p>		
<p>NRTIs/ Efavirenz</p>	<p>Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με το efavirenz και NRTIs διαφορετικούς από τη λαμβουδίνη, τη ζιδοβουδίνη και το tenofovir disoproxil. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεν έχουν βρεθεί και δεν αναμένονται, καθώς οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω διαφορετικής οδού από το efavirenz και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς απομάκρυνσης.</p>	<p>Εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ της λαμβουδίνης και της emtricitabine, ενός συστατικού του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil, το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγείται με λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>NNRTIs/ Efavirenz</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Δεδομένου ότι η χρήση δύο NNRTIs αποδείχθηκε μη επωφελής όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, η συγχορήγηση του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και ενός άλλου NNRTI δεν συνιστάται.</p>
<p>Διδανοσίνη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil και διδανοσίνης οδηγεί σε 40–60% αύξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.</p>	<p>Η συγχορήγηση efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και διδανοσίνης δεν συνιστάται.</p>
<p>Διδανοσίνη/ Efavirenz</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που</p>

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Διδανοσίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξ αιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
<b>Αντικά κατά της ηπατίτιδας C</b>		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp – επίδραση στο elbasvir)  Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C <sub>max</sub> : ↓ 87% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp – επίδραση στο grazoprevir)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται επειδή ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στο elbasvir/grazoprevir. Η απώλεια αυτή οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις του elbasvir/grazoprevir στο πλάσμα που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του elbasvir/grazoprevir.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<i>Αναμένεται:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με efavirenz, ένα συστατικό του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης των glecaprevir/pibrentasvir για περισσότερες πληροφορίες.
Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/ 400 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 έως ↑ 197)	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir μπορεί δυνητικά να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 έως ↑ 67) GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir : AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 έως ↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)	Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir και του voxilaprevir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση μόνο με τα sofosbuvir/velpatasvir.  Αναμένεται: Voxilaprevir:↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10) GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Τα efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και sofosbuvir μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.

<p><b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b></p>	<p><b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b></p> <p><b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b></p> <p><b>(μηχανισμός)</b></p>	<p><b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p><b>Αντιβιοτικά</b></p>		
<p>Κλαριθρομυκίνη/ Efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)</p>	<p>Κλαριθρομυκίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) 14-υδροξύμεταβολίτης κλαριθρομυκίνης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (επαγωγή του CYP3A4) Εξάνθημα παρουσιάστηκε στο 46% των εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη και ελάμβαναν efavirenz και κλαριθρομυκίνη.</p>	<p>Η κλινική σημασία αυτών των μεταβολών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση εναλλακτικών έναντι της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη) φαρμάκων. Άλλα αντιβιοτικά μακρολιδίων, όπως η ερυθρομυκίνη, δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil.</p>
<p>Κλαριθρομυκίνη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Κλαριθρομυκίνη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p><b>Αντιμυκοβακτηριακά</b></p>		
<p>Ριφαμπουτίνη/ Efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Ριφαμπουτίνη: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C<sub>max</sub>: ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C<sub>min</sub>: ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (επαγωγή του CYP3A4)</p>	<p>Η ημερήσια δόση ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αυξάνεται κατά 50% όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil. Εξετάστε την περίπτωση διπλασιασμού της δόσης της ριφαμπουτίνης σε θεραπευτικά σχήματα, στα οποία η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή 3 φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil.</p>
<p>Ριφαμπουτίνη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Ριφαμπουτίνη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).</p>



<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Ριφαμπικίνη/ Efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (επαγωγή του CYP3A4 και του CYP2B6)	Όταν το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil λαμβάνεται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, μια πρόσθετη ποσότητα efavirenz 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg efavirenz, όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης ριφαμπικίνης όταν συγχορηγείται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil.
Ριφαμπικίνη/ Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Ριφαμπικίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Ριφαμπικίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Ιτρακοναζόλη/ Efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση των συγκεντρώσεων ιτρακοναζόλης: επαγωγή του CYP3A4) Υδροξυϊτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας για την ιτρακοναζόλη, όταν χρησιμοποιείται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.
Ιτρακοναζόλη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ιτρακοναζόλη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<p><b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b></p>	<p><b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b></p> <p><b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b></p> <p><b>(μηχανισμός)</b></p>	<p><b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p>Ποσακοναζόλη/ Efavirenz (-/ 400 mg q.d.)</p>	<p>Ποσακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 45% (επαγωγή UDP-G)</p>	<p>Η συγχορήγηση ποζακοναζόλης και efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το θεραπευτικό όφελος υπερिσχύει του κινδύνου.</p>
<p>Ποσακοναζόλη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Ποσακοναζόλη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Βορικοναζόλη/ Efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)</p>	<p>Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38% (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού) Η συγχορήγηση σταθερών δόσεων efavirenz και βορικοναζόλης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>	<p>Δεδομένου ότι το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση του efavirenz δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil δεν πρέπει να συγχορηγούνται.</p>
<p>Βορικοναζόλη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Βορικοναζόλη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p><b>Ανθελονοσιακά</b></p>		
<p>Αρτεμιαθέρας/ Λουμεφαντρίνη/ Efavirenz (δισκίο 20/ 120 mg, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία σε διάρκεια 3 ημερών/ 600 mg q.d.)</p>	<p>Αρτεμιαθέρας: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21% Διυδροαρτεμισίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔ (επαγωγή του CYP3A4)</p>	<p>Εφόσον οι μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμιαθέρα, διυδροαρτεμισίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και δισκία αρτεμιαθέρα/λουμεφαντρίνης.</p>
<p>Αρτεμιαθέρας/ λουμεφαντρίνη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Αρτεμιαθέρας/ Λουμεφαντρίνη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	

<p><b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b></p>	<p><b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b></p> <p><b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b></p> <p><b>(μηχανισμός)</b></p>	<p><b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p>Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/ Efavirenz (εφάπαξ δόση 250/ 100 mg/ 600 mg q.d.)</p>	<p>Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61) Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Η συγχορήγηση ατοβακόνης/ προγουανίλης με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil θα πρέπει να αποφεύγεται.</p>
<p>Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p><b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b></p>		
<p>Καρβαμαζεπίνη/ Efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση των συγκεντρώσεων καρβαμαζεπίνης: επαγωγή του CYP3A4, μείωση των συγκεντρώσεων του efavirenz: επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6) Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων είτε efavirenz ή καρβαμαζεπίνης, δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Δεν μπορεί να γίνει δοσολογική σύσταση για τη χρήση του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil με καρβαμαζεπίνη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικού αντιεπιληπτικού. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά.</p>
<p>Καρβαμαζεπίνη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Καρβαμαζεπίνη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και άλλα αντιεπιληπτικά που αποτελούν υποστρώματα των ισοενζύμων CYP</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με τα efavirenz, emtricitabine ή tenofovir disoproxil. Υπάρχει πιθανότητα να προκύψει μείωση ή αύξηση των συγκεντρώσεων φαινοτοΐνης, φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντιεπιληπτικών που αποτελούν υποστρώματα των ισοενζύμων CYP στο πλάσμα με το efavirenz.</p>	<p>Σε περίπτωση συγχορήγησης του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil με κάποιο αντιεπιληπτικό που αποτελεί υπόστρωμα των ισοενζύμων CYP, πρέπει να διεξάγεται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των αντιεπιληπτικών.</p>

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Βαλπροϊκό οξύ/ Efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του efavirenz. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκό οξέος.	Τα efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και βαλπροϊκό οξύ μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών τους κρίσεων.
Βαλπροϊκό οξύ/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βαλπροϊκό οξύ/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βιγαματρίνη/ Efavirenz Γαβαπεντίνη/ Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, εφόσον η βιγαματρίνη και η γαβαπεντίνη αποβάλλονται αμετάβλητες εξ ολοκλήρου μέσω των ούρων και είναι απίθανο να ανταγωνιστούν για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και τις οδούς αποβολής με το efavirenz.	Τα efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και βιγαματρίνη ή γαβαπεντίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Βιγαματρίνη/ Emtricitabine Γαβαπεντίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βιγαματρίνη/ Tenofovir disoproxil Γαβαπεντίνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη/ Efavirenz Ασенокουμαρόλη/ Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης της συγκέντρωσης στο πλάσμα της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης από το efavirenz.	Μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης, όταν συγχορηγείται με το με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)</b>		
Σερτραλίνη/ Efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Σερτραλίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Σε περίπτωση συγχορήγησης με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil, οι αυξήσεις στη δόση της σερτραλίνης πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση.
Σερτραλίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Σερτραλίνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Παροξετίνη/ Efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Παροξετίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Τα efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και παροξετίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Παροξετίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Παροξετίνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φλουοξετίνη/ Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένου ότι η φλουοξετίνη παρουσιάζει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με την παροξετίνη, δηλ. ισχυρή ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6, αναμένεται παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης και για τη φλουοξετίνη.	Τα efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και φλουοξετίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Φλουοξετίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φλουοξετίνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
<b>Αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης</b>		
Βουπροπιόνη/ Efavirenz [εφάπαξ δόση 150 mg (παρατεταμένης αποδέσμευσης)/ 600 mg q.d.]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (επαγωγή CYP2B6)	Αυξήσεις στη δόση της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση βουπροπιόνης. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για το efavirenz.
Βουπροπιόνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βουπροπιόνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου</b>		
Διλτιαζέμη/ Efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75) Διακετυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75) N-μονοδιμεθυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (επαγωγή του CYP3A4) Η αύξηση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του efavirenz δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης όταν συγχορηγείται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης).
Διλτιαζέμη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Διλτιαζέμη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<p><b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b></p>	<p><b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b></p> <p><b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b></p> <p><b>(μηχανισμός)</b></p>	<p><b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p>Βεραπαμίλη, φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη και νικαρδιπίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με τα efavirenz, emtricitabine ή tenofovir disoproxil. Όταν το efavirenz συγχορηγείται με έναν ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης της συγκέντρωσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα.</p>	<p>Οι αναπροσαρμογές της δόσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου όταν συγχορηγούνται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου).</p>
<p><b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b></p>		
<p><b>Αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A</b></p>		
<p>Ατορβαστατίνη/ Efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26) 2-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23) 4-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51) Ολικοί δραστικοί αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)</p>	<p>Τα επίπεδα χοληστερόλης θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδική βάση. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης, όταν συγχορηγείται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης).</p>
<p>Ατορβαστατίνη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Ατορβαστατίνη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Πραβαστατίνη/ Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C<sub>max</sub>: ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)</p>	<p>Τα επίπεδα χοληστερόλης θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδική βάση. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δόσης της πραβαστατίνης, όταν συγχορηγείται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης).</p>
<p>Πραβαστατίνη/ Emtricitabine</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Πραβαστατίνη/ Tenofovir disoproxil</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Συμβαστατίνη/ Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Συμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ συμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Ολικοί δραστικοί αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (επαγωγή του CYP3A4) Η συγχορήγηση του efavirenz με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή συμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές της AUC ή της C <sub>max</sub> για το efavirenz.	Τα επίπεδα χοληστερόλης θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδική βάση. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δόσης της συμβαστατίνης, όταν συγχορηγείται με το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της συμβαστατίνης).
Συμβαστατίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Συμβαστατίνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ροσουβαστατίνη/ Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται κατά μεγάλο μέρος αμετάβλητη μέσω των κοπράνων. Συνεπώς, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με το efavirenz.	Το efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και η ροσουβαστατίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Ροσουβαστατίνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ροσουβαστατίνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	



<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Από το στόμα χορηγούμενα: Αιθινυλοιστραδιόλη+Νοργεστιμάτη/ Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 έως ↓ 25) Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64% (↓ 62 έως ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 έως ↓ 85) Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83% (↓ 79 έως ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 έως ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή μεταβολισμού) Efavirenz: καμία κλινική σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Αιθινυλοιστραδιόλη/ Tenofovir disoproxil (-/ 245 mg q.d.)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Νοργεστιμάτη/ Αιθινυλοιστραδιόλη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b>  <b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b>  <b>(μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Ενέσιμα: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/ Efavirenz (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων διάρκειας 3 μηνών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του MPA, μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιελάμβανε efavirenz και ασθενών που δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από άλλους ερευνητές, παρ' ότι τα επίπεδα του MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα σε ασθενείς που ελάμβαναν efavirenz και DMPA, παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα, γεγονός που συμφωνεί με την καταστολή της ωορρηξίας.	Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
DMPA/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
DMPA/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Εμφύτευμα: Ετονογεστρέλη/ Efavirenz	Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη (επαγωγή του CYP3A4). Υπάρχουν περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αποτυχία των αντισυλληπτικών με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο efavirenz.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Ετονογεστρέλη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ετονογεστρέλη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<p><b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b></p>	<p><b>Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος</b></p> <p><b>Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα</b></p> <p><b>(μηχανισμός)</b></p>	<p><b>Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p><b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b></p>		
<p>Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus)/ Efavirenz</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Μπορεί να αναμένεται ↓ της έκθεσης στο ανοσοκατασταλτικό (επαγωγή του CYP3A4). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στο efavirenz.</p>	<p>Μπορεί να χρειασθούν αναπροσαρμογές της δόσης των ανοσοκατασταλτικού. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων των συγκεντρώσεων του ανοσοκατασταλτικού για τουλάχιστον δύο εβδομάδες (μέχρι την επίτευξη σταθερών συγκεντρώσεων) κατά την έναρξη ή την παύση της θεραπείας με το efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil.</p>
<p>Tacrolimus/ Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (0,1 mg/ kg q.d./ 200 mg/ 245 mg q.d.)</p>	<p>Tacrolimus: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>24h</sub>: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>24h</sub>: ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>24h</sub>: ↔</p>	
<p><b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b></p>		
<p>Μεθαδόνη/ Efavirenz (35–100 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C<sub>max</sub>: ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (επαγωγή του CYP3A4) Σε μια μελέτη με χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών με λοίμωξη HIV, η συγχορήγηση του efavirenz με μεθαδόνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της μεθαδόνης στο πλάσμα και σημεία στέρησης από οπιοειδή. Η δόση μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 22% για την ελάφρυνση των συμπτωμάτων στέρησης.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του QTc (βλ. παράγραφο 4.3).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος  Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα  (μηχανισμός)	Σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση με efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Μεθαδόνη/ Tenofovir disoproxil (40–110 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Μεθαδόνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Μεθαδόνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βουπρενορφίνη/ ναλοξόνη/ Efavirenz	Βουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50% Νορβουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Παρά τη μείωση της έκθεσης στη βουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν εκδήλωσε συμπτώματα στέρησης. Ενδεχομένως να μην απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης βουπρενορφίνης σε περίπτωση συγχορήγησης με efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil.
Βουπρενορφίνη/ ναλοξόνη/ Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βουπρενορφίνη/ ναλοξόνη/ Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<sup>1</sup> Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

#### Μελέτες που διεξήχθησαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το efavirenz χορηγήθηκε με αζιθρομυκίνη, κετιριζίνη, fosamprenavir/ritonavir, λοραζεπάμη, ζιδοβουδίνη, αντιόξινα υδροξειδίου του αργιλίου-μαγνησίου, φαμοτιδίνη ή φλουκοναζόλη. Το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης του efavirenz και άλλων αζολικών αντιμυκητιασικών, όπως η κετοконаζόλη, δεν έχει μελετηθεί.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση της emtricitabine με σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη ή φαμοκυκλοβίρη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με emtricitabine ή ribavirin.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

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

Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες που λαμβάνουν efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

## Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η μηχανική αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται πάντοτε σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από το στόμα χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλ. παράγραφο 4.5) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής του efavirenz, συνιστάται η χρήση επαρκών μέτρων αντισύλληψης για 12 εβδομάδες μετά την οριστική διακοπή του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

## Κύηση

*Efavirenz*: Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελοκήλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφαιβιρένζη). Δύο επιπρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική), συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση efavirenz και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε efavirenz.

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

Συγγενείς διαμαρτίες έχουν παρατηρηθεί σε έμβρυα από πιθήκους που έλαβαν efavirenz (βλ. παράγραφο 5.3).

*Emtricitabine και tenofovir disoproxil*: Τα δεδομένα από έναν μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης κύησης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό, σχετιζόμενης με την emtricitabine και το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα με emtricitabine και tenofovir disoproxil δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας χρήζει θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

## Θηλασμός

Το efavirenz, η emtricitabine και το tenofovir έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir στα νεογέννητα/βρέφη. Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως, το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Ως γενικός κανόνας, δεν συνιστάται σε μητέρες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του efavirenz, της emtricitabine ή του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, αναφέρθηκε ζάλη κατά τη διάρκεια θεραπείας με efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil. Το efavirenz μπορεί να προκαλέσει επίσης ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης ή/και υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση και η χρήση μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ο συνδυασμός efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil μελετήθηκε σε 460 ασθενείς είτε ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (μελέτη AI266073) είτε ως μεμονωμένα φαρμακευτικά προϊόντα (τα συστατικά του) (μελέτη GS-01-934). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά συναφείς με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις προηγούμενες μελέτες των μεμονωμένων συστατικών. Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για έως και 48 εβδομάδες στη μελέτη AI266073 ήταν ψυχιατρικές διαταραχές (16%), διαταραχές του νευρικού συστήματος (13%) και διαταραχές του γαστρεντερικού (7%).

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

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

Η διακοπή της αγωγής με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο efavirenz και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και των μεμονωμένων συστατικών του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή καταγράφονται στον Πίνακα 2 πιο κάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος, συχνότητα και το(α) συστατικό(ά) του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές

( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) ή σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

*Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil:*

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ανέκυψαν με την αγωγή, θεωρούμενες δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, οι οποίες αναφέρθηκαν στη μελέτη AI266073 (πάνω από 48 εβδομάδες, n = 203) και δεν σχετίστηκαν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, περιλαμβάνουν:

- Συχνές: – ανορεξία
- Όχι συχνές: – ξηροστομία  
– ασυνάρτητη ομιλία  
– αυξημένη όρεξη  
– μειωμένη libido  
– μυαλγία

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, παρατιθέμενες σύμφωνα με το(α) συστατικό(ά) του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες**

	<b>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>		
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>			
Συχνές		ουδετεροπενία	
Όχι συχνές		αναιμία <sup>1</sup>	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>			
Συχνές		αλλεργική αντίδραση	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>			
Πολύ συχνές			υποφωσφαταιμία <sup>2</sup>
Συχνές	υπερτριγλυκεριδαίμια <sup>3</sup>	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια	
Όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία <sup>3</sup>		υποκαλιαιμία <sup>2</sup>
Σπάνιες			γαλακτική οξέωση
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>			
Συχνές	κατάθλιψη (βαριάς μορφής σε 1,6%) <sup>3</sup> , άγχος <sup>3</sup> , μη φυσιολογικά όνειρα <sup>3</sup> , αϋπνία <sup>3</sup>	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία	
Όχι συχνές	απόπειρα αυτοκτονίας <sup>3</sup> , αυτοκτονικός ιδεασμός <sup>3</sup> , ψύχωση <sup>3</sup> , μανία <sup>3</sup> , παράνοια <sup>3</sup> , ψευδαισθήσεις <sup>3</sup> , ευφορική διάθεση <sup>3</sup> , συγκινησιακή αστάθεια <sup>3</sup> , κατάσταση σύγχυσης <sup>3</sup> , επιθετικότητα <sup>3</sup> , κατατονία <sup>3</sup>		
Σπάνιες	πράξη αυτοκτονίας <sup>3,4</sup> , παραλήρημα <sup>3,4</sup> , νεύρωση <sup>3,4</sup>		

<b>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>			
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>			
Πολύ συχνές		πονοκέφαλος	ζάλη
Συχνές	παρεγκεφαλιδικές διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας <sup>3</sup> , υπνηλία (2,0%) <sup>3</sup> , κεφαλαλγία (5,7%) <sup>3</sup> , διάσπαση προσοχής (3,6%) <sup>3</sup> , ζάλη (8,5%) <sup>3</sup>	ζάλη	πονοκέφαλος
Όχι συχνές	σπασμοί <sup>3</sup> , αμνησία <sup>3</sup> , μη φυσιολογικές σκέψεις <sup>3</sup> , αταξία <sup>3</sup> , μη φυσιολογικός συντονισμός <sup>3</sup> , διέγερση <sup>3</sup> , τρόμος		
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	θολή όραση		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>			
Όχι συχνές	εμβοές, ίλιγγος		
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	έξαψη		
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>			
Πολύ συχνές		διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
Συχνές	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα		παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>			
Συχνές	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), αυξημένα επίπεδα γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT)	αυξημένα επίπεδα AST στον ορό ή/και αυξημένα επίπεδα ALT στον ορό, υπερχολερυθριναιμία	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα		
Σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια <sup>3,4</sup>		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα



<b>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>			
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>			
Πολύ συχνές	εξάνθημα (μέτριας βαρύτητας-σοβαρής μορφής, 11,6%, όλων των βαθμών, 18%) <sup>3</sup>		εξάνθημα
Συχνές	κνησμός	φλυκταινοφουσαλιδώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση) <sup>1</sup>	
Όχι συχνές	σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα <sup>3</sup> , σοβαρής μορφής εξάνθημα (<1%)	αγγειοοίδημα <sup>4</sup>	
Σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα		αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>			
Πολύ συχνές		αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατίνης	
Όχι συχνές			Ραβδομύλωση <sup>2</sup> , μυϊκή αδυναμία <sup>2</sup>
Σπάνιες			οστεομαλάκυνση (εκδηλώνεται ως πόνος στα οστά και συμβάλλει αλλά όχι συχνά στην εμφάνιση καταγμάτων) <sup>2,4</sup> , μυοπάθεια <sup>2</sup>
<i>Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών:</i>			
Όχι συχνές			αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi
Σπάνιες			νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων, νεφρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) <sup>4</sup> , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>			
Όχι συχνές	γυναικομαστία		

<b>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>			
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>			
Πολύ συχνές			εξασθένηση
Συχνές	κόπωση	άλγος, εξασθένηση	

<sup>1</sup> Παρατηρήθηκε συχνή αναιμία και πολύ συχνός αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση), όταν η emtricitabine χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς.

<sup>2</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

<sup>3</sup> Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

<sup>4</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία για το efavirenz, την emtricitabine ή το tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία με efavirenz σε κλινικές μελέτες (n = 3.969) ή είχαν εκτεθεί στην emtricitabine σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή είχαν εκτεθεί στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

**Εξάνθημα:** Σε κλινικές μελέτες του efavirenz, τα εξανθήματα ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές εξανθήσεις οι οποίες σημειώθηκαν κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής με efavirenz. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχώρησε με τη συνέχιση της αγωγής με efavirenz εντός ενός μηνός. Η αγωγή με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω του εξανθήματος. Συνιστάται η χρήση κατάλληλων αντιισταμινικών ή/και κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

**Ψυχιατρικά συμπτώματα:** Οι ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατίθενται στη στήλη του efavirenz στον Πίνακα 2.

**Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα:** Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος είναι συχνά με το efavirenz, ένα από τα συστατικά του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Σε κλινικές ελεγχόμενες μελέτες του efavirenz, συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19% (σοβαρά 2%) των ασθενών, ενώ 2% των ασθενών σταμάτησαν τη θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων. Αυτά συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της αγωγής με το efavirenz και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Μπορεί να εμφανισθούν πολύ συχνότερα όταν το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα, πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων efavirenz στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Η λήψη των δόσεων πριν τη νυχτερινή κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανεκτικότητα αυτών των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

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

**Νεφρική δυσλειτουργία:** Καθώς το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Περίληψη του προφίλ ασφάλειας). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Οι ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως οι ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν

ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

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

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι:* Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.2).

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:* Εφόσον το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ασθενή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει θεραπεία με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

*Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV ή HCV:* Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών είχε συνυπάρχουσα λοίμωξη με HBV (n = 13) ή με HCV (n = 26) στη μελέτη GS-01-934. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir disoproxil σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HIV/HCV λοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη. Εν τούτοις, όπως θα αναμενόταν για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, οι αυξήσεις των AST και ALT παρατηρούνταν συχνότερα από ότι στο γενικό πληθυσμό με HIV λοίμωξη.

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Μερικοί ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τυχαίως 600 mg δύο φορές ημερησίως συχνά ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

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

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

Ποσοστό έως 30% της δόσης της emtricitabine και περίπου 10% της δόσης του tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή διύλιση.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντικατά φάρμακα για τη θεραπεία HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί, κωδικός ATC: J05AR06.

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το efavirenz είναι ένας NNRTI του HIV-1. Το efavirenz αναστέλλει μη ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφή (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την RT του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 2 (HIV-2) ούτε τις κυτταρικές πολυμεράσες του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  και  $\delta$ ). Η emtricitabine είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Το tenofovir disoproxil μετατρέπεται *in vivo* σε tenofovir, ένα μονοφωσφορικό νουκλεοσιδικό (νουκλεοτιδικό) ανάλογο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης.

Τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir φωσφορυλιώνονται από κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζουν τριφωσφορική emtricitabine και διφωσφορικό tenofovir, αντίστοιχα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir μπορούν να φωσφορυλιωθούν πλήρως όταν βρίσκονται ταυτόχρονα σε συνδυασμό μέσα στο κύτταρο. Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφή του HIV-1 με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλυσού του DNA.

Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια είτε *in vitro* είτε *in vivo*.

#### Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του efavirenz στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, θετική και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής, μονής ακολουθίας 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη του QT σε 58 υγιή άτομα που παρουσιάζουν CYP2B6 πολυμορφισμούς. Η μέση  $C_{max}$  του efavirenz σε άτομα με CYP2B6 \*6/\*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση 600 mg ημερησίας δόσης για 14 ημέρες ήταν 2,25 φορές επί τη μέση  $C_{max}$  που παρατηρήθηκε σε άτομα με CYP2B6 \*1/\*1 γονότυπο. Παρατηρήθηκε θετική σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση του efavirenz και

την παράταση του QTc. Βάσει της σχέσης συγκέντρωσης-QTc, η μέση παράταση του QTc και το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% είναι 8,7 ms και 11,3 ms στα άτομα με CYP2B6 \*6/\*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση 600 mg ημερήσιας δόσης για 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αντι-ικκή δράση *in vitro*

Το efavirenz κατέδειξε αντι-ικκή δράση κατά των περισσότερων απομονωμένων στελεχών που δεν ανήκουν στον κλάδο B (υποτύποι A, AE, AG, C, D, F, G, J και N) αλλά κατέδειξε μειωμένη αντι-ικκή δράση κατά των ιών της ομάδας O. Η emtricitabine κατέδειξε αντι-ικκή δράση κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G. Το tenofovir κατέδειξε αντι-ικκή δράση κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F, G και O. Τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir κατέδειξαν ειδική για το στέλεχος δράση κατά του HIV-2 και αντι-ικκή δράση κατά του HBV.

Σε μελέτες συνδυασμού για την αξιολόγηση της *in vitro* αντι-ικκής δράσης με το συνδυασμό efavirenz και emtricitabine, efavirenz και tenofovir και emtricitabine και tenofovir, παρατηρήθηκαν επιπροσθέτως συνεργικά αντι-ικά αποτελέσματα.

### Αντοχή

Η αντοχή στο efavirenz μπορεί να επιλεγεί *in vitro* και είχε ως αποτέλεσμα μεμονωμένες ή πολλαπλές υποκαταστάσεις αμινοξέων στην HIV-1 RT, συμπεριλαμβανομένων των L100I, V108I, V179D και Y181C. Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε μία απότομη αύξηση στο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με efavirenz. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Η διασταυρούμενη αντοχή στο efavirenz, στο nevirapine και στο delavirdine *in vitro* έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις NNRTI.

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

Παρατηρήθηκε αντοχή στην emtricitabine ή στο tenofovir disoproxil *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1, λόγω της ανάπτυξης μιας υποκατάστασης M184V ή M184I στην RT με την emtricitabine ή μιας υποκατάστασης K65R στην RT με το tenofovir disoproxil. Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir disoproxil και τη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί να επιλεγεί και με το abacavir ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία στις ουσίες αυτές, ως και στη λαμβουδίνη, την emtricitabine και στο tenofovir disoproxil. Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στελέχη του HIV-1 που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη. Τόσο η μετάλλαξη K65R όσο και η M184V/I παραμένουν πλήρως ευαίσθητες στο efavirenz. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην RT του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir disoproxil και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο abacavir, στην emtricitabine, στη λαμβουδίνη και στο tenofovir disoproxil.

Οι ασθενείς με HIV-1 που εμφανίζουν τρεις ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAM) και περιλαμβάνουν είτε υποκατάσταση M41L είτε L210W στην RT, επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην αγωγή με tenofovir disoproxil.

*In vivo* αντοχή (πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς): Σε μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, στην οποία το efavirenz, η emtricitabine και το tenofovir disoproxil χρησιμοποιήθηκαν ως μεμονωμένα σκευάσματα (ή ως efavirenz και σταθερός συνδυασμός emtricitabine και tenofovir disoproxil από την 96η μέχρι την 144η εβδομάδα) διενεργήθηκε γονοτυπική ανάλυση σε απομονωμένα στελέχη HIV-1 πλάσματος από όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV RNA >400 αντίγραφα/ml κατά την 144η εβδομάδα ή πρώιμη οριστική

διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο για την *Κλινική εμπειρία*). Μέχρι την 144η εβδομάδα:

- Η μετάλλαξη M184V/I παρατηρήθηκε σε 2/19 (10,5%) απομονωμένα στελέχη από ασθενείς που αναλύθηκαν στην ομάδα θεραπείας με efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil και σε 10/29 (34,5%) απομονωμένα στελέχη από ασθενείς που αναλύθηκαν στην ομάδα η οποία έλαβε efavirenz + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη (τιμή  $p < 0,05$ , Fisher's Exact Test, το οποίο συγκρίνει την ομάδα emtricitabine+tenofovir disoproxil με την ομάδα λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης μεταξύ όλων των ασθενών).
- Κανέναν ιός που αναλύθηκε δεν περιείχε τη μετάλλαξη K65R ή K70E.
- Αναπτύχθηκε γονοτυπική αντοχή του ιού στο efavirenz, κατά κύριο λόγο η μετάλλαξη K103N, στους 13/19 (68%) ασθενείς στην ομάδα efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil και στους 21/29 (72%) ασθενείς στην ομάδα efavirenz + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη. Μία περίπτωση της ανάπτυξης μεταλλάξεων που σχετίζονται με την αντοχή παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

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

	Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil (N = 244)		Efavirenz + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη (N = 243)	
Ανάλυση αντοχής μέχρι την 144η εβδομάδα		19		31
Γονότυποι κατά τη θεραπεία	19	(100%)	29	(100%)
Αντοχή στο 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%)

\* τιμή  $p < 0,05$ , Fisher's Exact Test, το οποίο συγκρίνει την ομάδα efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil με την ομάδα efavirenz + λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης μεταξύ όλων των ασθενών.

<sup>1</sup> Άλλες μεταλλάξεις αντοχής στο efavirenz συμπεριέλαβαν τις A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) και M230L (n=1).

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

Στην ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης GS-01-934, όπου οι ασθενείς έλαβαν efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε άδειο στομάχι, παρατηρήθηκαν 3 πρόσθετες περιπτώσεις αντοχής. Και οι 3 ασθενείς είχαν λάβει σταθερή δόση συνδυασμού λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης και efavirenz για 144 εβδομάδες και στη συνέχεια άλλαξαν σε efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Δύο ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιολογική απότομη αύξηση ανέπτυξαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στο efavirenz (NNRTI), συμπεριλαμβανομένων των υποκαταστάσεων K103N, V106V/I/M και Y188Y/C στην αναστροφή μεταγραφάση κατά την 240η εβδομάδα (96 εβδομάδες θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) και κατά την 204η εβδομάδα (60 εβδομάδες θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil). Ένας τρίτος ασθενής είχε προϋπάρχουσες υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στο efavirenz (NNRTI) και την υποκατάσταση M184V στην αναστροφή μεταγραφάση που σχετίζεται με αντίσταση στην emtricitabine κατά την είσοδο στην εκτεταμένη φάση με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και παρουσίασε υποβέλτιστη ιολογική ανταπόκριση, και ανέπτυξε τις υποκαταστάσεις K65K/R, S68N και K70K/E, σχετιζόμενες με αντοχή σε NRTI κατά την 180η εβδομάδα (36 εβδομάδες θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil).

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια ανοικτή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 ελάμβαναν είτε μία φορά ημερησίως θεραπευτικό σχήμα με efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και efavirenz μία φορά ημερησίως (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 144 εβδομάδες θεραπείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας στη μελέτη GS-01-934 είχαν την επιλογή να συνεχίσουν σε μια ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με άδειο στομάχι. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από 286 ασθενείς που άλλαξαν σε efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil: 160 είχαν προηγουμένως λάβει efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil και 126 είχαν προηγουμένως λάβει λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη και efavirenz. Υψηλά ποσοστά ιολογικής καταστολής διατηρήθηκαν από ασθενείς και από τις δύο αρχικές ομάδες θεραπείας, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil στην ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης. Μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, οι συγκεντρώσεις πλάσματος HIV-1 RNA παρέμειναν < 50 αντίγραφα/ml στο 82% των ασθενών και < 400 αντίγραφα/ml στο 85% των ασθενών (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (Intention To Treat, ITT), απουσία=αποτυχία).

Η μελέτη AI266073 ήταν μια ανοικτή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με εκείνη της αντιρετροϊκής αγωγής αποτελούμενης από δύο τουλάχιστον νουκλεοσιδικούς ή νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) με έναν αναστολέα πρωτεασών ή με έναν μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης, ωστόσο, όχι με ένα θεραπευτικό σχήμα αποτελούμενο από όλα τα συστατικά του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil). Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil χορηγήθηκε με άδειο στομάχι (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ παρουσιάσει ιολογική αποτυχία σε προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή, δεν είχαν γνωστές HIV-1 μεταλλάξεις που προκαλούν αντοχή σε οποιοδήποτε από τα τρία συστατικά που περιέχονται στο efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι για τουλάχιστον τρεις μήνες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι ασθενείς είτε άλλαξαν σε efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N=203) είτε συνέχισαν με το αρχικό αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα τους (N=97). Δεδομένα σαράντα οκτώ εβδομάδων κατέδειξαν ότι υψηλά επίπεδα ιολογικής καταστολής, συγκρίσιμα με εκείνα του αρχικού θεραπευτικού σχήματός, διατηρήθηκαν στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να αλλάξουν σε efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (βλ. Πίνακα 4).

**Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 εβδομάδων από τη μελέτη A1266073 στην οποία το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil χορηγήθηκε σε ιολογικά κατασταλαμένους ασθενείς υπό αντιρετροϊκή αγωγή συνδυασμού**

	Ομάδα θεραπείας		
Τελικό σημείο	Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil (N = 203) n/N (%)	Παρέμειναν στο αρχικό σχήμα θεραπείας (N = 97) n/N (%)	Διαφορά μεταξύ efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil και αρχικού σχήματος θεραπείας (95%CI)
<b>ασθενείς με HIV-1 RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml</b>			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% έως 25,6%)
M = Αποκλεισμός	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% έως 6,7%)
M = Αποτυχία	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% έως 9,3%)
Τροποποιημένη LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% έως 2,7%)
<b>ασθενείς με HIV-1 RNA &lt; 200 αντίγραφα/ml</b>			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% έως 2,2%)
M = Αποκλεισμός	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% έως 4,2%)
M = Αποτυχία	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% έως 7,9%)

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

M: Απουσία

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

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

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



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

Προηγούμενη θεραπεία με τα συστατικά efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N = 299)	Προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με βάση NNRTI (N = 104)	Προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με βάση PI (N = 34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη εντατική θεραπεία.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιολογική αποτυχία στο αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής ή σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες.

#### Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη υποδεικνύει ότι η θεραπεία με emtricitabine ή tenofovir disoproxil ως αντιρετροϊκή αγωγή συνδυασμού για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης, έχει επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση του HBV DNA (μείωση 3 log<sub>10</sub> ή μείωση 4 έως 5 log<sub>10</sub>, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι μεμονωμένες φαρμακοτεχνικές μορφές των efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil, χορηγούμενα μεμονωμένα, σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο efavirenz 600 mg συν ένα σκληρό καψάκιο emtricitabine 200 mg συν ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο tenofovir disoproxil 245 mg (που ισοδυναμεί με 300 mg tenofovir disoproxil), συγχρηγούμενα, απεδείχθη μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε νηστικά υγιή άτομα στη μελέτη GS-US-177-0105 (βλ. Πίνακα 6).

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

Παράμετροι	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabine (n = 45)			Tenofovir disoproxil (n = 45)		
	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90% CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90% CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90% CI)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
<b>AUC<sub>0-last</sub></b> (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
<b>AUC<sub>inf</sub></b> (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
<b>T<sub>½</sub></b> (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

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

Αναφορά: εφάπαξ δόση δισκίου 600 mg efavirenz, καψακίου 200 mg emtricitabine και δισκίου 300 mg tenofovir disoproxil, λαμβανόμενα υπό συνθήκες νηστείας.

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

GMR=geometric least-squares mean ratio (γεωμετρικός μέσος λόγος ελαχίστων τετραγώνων), CI=confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

#### Απορρόφηση

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

Η emtricitabine απορροφάται ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 1 έως 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Μετά την από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων emtricitabine σε 20 ασθενείς με λοίμωξη HIV, η C<sub>max</sub> στην κατάσταση ισορροπίας ήταν 1,8 ± 0,7 μg/ml (μέση τιμή ± S.D.) (39% CV), η C<sub>min</sub> στην κατάσταση ισορροπίας ήταν 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%) και η AUC ήταν 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31%) σε ένα διάστημα 24 ωρών μεταξύ των δόσεων.

Μετά την από στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 245 mg tenofovir disoproxil σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 στην κατάσταση νηστείας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις tenofovir επιτεύχθηκαν εντός μίας ώρας και οι τιμές C<sub>max</sub> και AUC (μέση τιμή ± S.D.) (% CV) ήταν 296 ± 90 ng/ml (30%) και 2.287 ± 685 ng·h/ml (30%), αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%.

#### Επίδραση της τροφής

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει αξιολογηθεί παρουσία τροφής.

Η χορήγηση καψακίων efavirenz με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησε τη μέση AUC και την C<sub>max</sub> του efavirenz κατά 28% και 79%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, η δοσολογία του tenofovir disoproxil και της emtricitabine σε συνδυασμό με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με

ελαφρύ γεύμα αύξησε τη μέση AUC του tenofovir κατά 43,6% και 40,5%, και την C<sub>max</sub> κατά 16% και 13,5%, αντίστοιχα, χωρίς να επηρεάζει την έκθεση στην emtricitabine.

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil συνιστάται για χορήγηση με άδειο στομάχι, δεδομένου ότι η τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο efavirenz και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αναμένεται ότι η έκθεση στο tenofovir (AUC) θα είναι κατά 30% περίπου χαμηλότερη μετά τη χορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με άδειο στομάχι σε σύγκριση με το μεμονωμένο συστατικό tenofovir disoproxil όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.1).

### Κατανομή

Το efavirenz δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη.

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

Η *in vitro* δέσμευση του tenofovir στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ή του ορού είναι <0,7% και 7,2%, αντίστοιχως, σε εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής του tenofovir υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, το tenofovir κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα.

### Βιομετασχηματισμός

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

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

Το efavirenz έχει δειχθεί ότι επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού του, το οποίο μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε ορισμένους ασθενείς. Σε εθελοντές που δεν είχαν λοίμωξη από HIV, πολλαπλές δόσεις των 200 έως 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη από την προβλεπόμενη έκταση της συσσώρευσης (22 έως 42% χαμηλότερη) και μικρότερη τελική ημίσεια ζωή 40 έως 55 ώρες (ημίσεια ζωή μιας εφάπαξ δόσης 52 έως 76 ώρες). Το efavirenz έχει επίσης καταδειχθεί ότι επάγει το UGT1A1. Η έκθεση στο raltegravir (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) είναι μειωμένη παρουσία του efavirenz (βλ. παράγραφο 4.5, Πίνακα 1). Αν και τα δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι το efavirenz αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο αυξημένων όσο και μειωμένων εκθέσεων στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχωρηγούνται με το efavirenz *in vivo*. Η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης δεν είναι σαφής.

Ο μεταβολισμός της emtricitabine είναι περιορισμένος. Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine περιλαμβάνει την οξειδωση του δακτυλίου των θειολών και τον σχηματισμό των 3'-σουλφοξειδίου διαστερομερών (περίπου το 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει

το 2'-Ο-γλυκουρονίδιο (περίπου το 4% της δόσης). Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil, ούτε το tenofovir αποτελούν υποστρώματα των ενζύμων CYP. Ούτε η emtricitabine ούτε το tenofovir ανέστειλαν *in vitro* το μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων που επιτελείται από όλες τις μείζονες ισομορφές του ανθρώπινου CYP, οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης, η emtricitabine δεν αναστέλλει την ουριδινο-5'-διφωσφογλυκουρονυλική μεταφοράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονίδωση.

### Αποβολή

Το efavirenz έχει σχετικά μεγάλη τελική ημίσεια ζωή τουλάχιστον 52 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις (βλ. επίσης δεδομένα από τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας που περιγράφεται παραπάνω) και 40 έως 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 έως 34% μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης του efavirenz ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο efavirenz.

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

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

### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

#### *Ηλικία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με efavirenz, emtricitabine ή tenofovir σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

#### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir είναι παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα αναφέρουν ότι οι γυναίκες μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στο efavirenz αλλά δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικές στο efavirenz.

#### *Εθνικότητα*

Περιορισμένα δεδομένα αναφέρουν ότι οι Ασιάτες ασθενείς και ασθενείς από Νήσους του Ειρηνικού μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στο efavirenz αλλά δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στο efavirenz.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir disoproxil μετά από συγχορήγηση των μεμονωμένων φαρμακοτεχνικών μορφών ή ως efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων μεμονωμένων σκευασμάτων emtricitabine 200 mg ή tenofovir disoproxil 245 mg σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με

ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας προσδιορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη της θεραπείας (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν η κάθαρση κρεατινίνης >80 ml/min, ήπια δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=50 έως 79 ml/min, μέτρια δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=30 έως 49 ml/min και σοβαρή δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=10 έως 29 ml/min).

Η μέση έκθεση στην emtricitabine (% CV) αυξήθηκε από 12  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (25%) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%), 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (23%) και 34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%), σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Η μέση έκθεση σε tenofovir (% CV) αυξήθηκε από 2.185  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (12%) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 3.064  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (30%), 6.009  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (42%) και 15.985  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (45%), σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που χρήζουν αιμοδιύλισης, η έκθεση στο φάρμακο μεταξύ των συνεδριών αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (19%) emtricitabine και εντός 48 ωρών φτάνοντας τα 42.857  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (29%) tenofovir.

Η φαρμακοκινητική του efavirenz δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λιγότερο από 1% της δόσης του efavirenz απεκκρίνεται αμετάβλητη με τα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στο efavirenz πρέπει να είναι ελάχιστη.

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και με ηπατική δυσλειτουργία. Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης του efavirenz, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στη μεμονωμένη περίπτωση ασθενούς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte Κατηγορία Γ), δείχνοντας πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων του efavirenz δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του efavirenz σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte Κατηγορία Α) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να καθορισθεί εάν η μέτρια ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte Κατηγορία Β ή Γ) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του efavirenz.

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

Σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την κατάταξη CPT, χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 245 mg tenofovir disoproxil. Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του tenofovir disoproxil.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

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

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμψώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στο τεστ Ames, και ήπια θετικά αποτελέσματα σε μια εξέταση φαρμάκων ούρων (UDS) σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές

παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε τον δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των νεογνών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

*Συνδυασμός emtricitabine και tenofovir disoproxil*: Μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας ενός μηνός ή λιγότερο με το συνδυασμό αυτών των δύο συστατικών δεν έδειξαν επιδείνωση των τοξικολογικών επιδράσεων, σε σύγκριση με μελέτες με τα ξεχωριστά συστατικά.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης  
Στεατικό μαγνήσιο  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου  
Μεταδιθειώδες νάτριο (E223)  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

#### Επικάλυψη με υμένιο

Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)  
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)  
Μακρογόλη  
Πολυβινυλαλκοόλη  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Συσκευασίες φιάλης των 30 δισκίων. Χρησιμοποιείτε εντός 60 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με παρέμβυσμα μεμβράνης αλουμινίου και ξηραντικό μέσο που φέρει την ένδειξη «ΔΕΝ ΤΡΩΓΕΤΑΙ».

Συσκευασία: 30, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ιρλανδία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1222/001  
EU/1/17/1222/002  
EU/1/17/1222/003

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Σεπτεμβρίου 2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαΐου 2022

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

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

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

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

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Baldoyle, Dublin 13  
Ιρλανδία

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom 2900,  
Ουγγαρία

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1,  
Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Hessen, 61352,  
Γερμανία

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ (ΦΙΑΛΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: μεταδιθειώδες νάτριο και μονοϋδρική λακτόζη.  
Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

[Θα εμφανίζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί]

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

&lt;Φιάλες των 30 δισκίων&gt; Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιήστε εντός 60 ημερών.

&lt;μόνο για το κουτί των 30 δισκίων&gt;

Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ιρλανδία

[Θα εμφανίζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί]

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1222/001  
EU/1/17/1222/002  
EU/1/17/1222/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Θα εμφανίζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί]

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PCSN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΦΙΑΛΩΝ (ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: μεταδιθειώδες νάτριο και μονοϋδρική λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολλαπλή συσκευασία: 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιήστε εντός 60 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1222/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΦΙΑΛΩΝ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: μεταδιθειώδες νάτριο και μονοϋδρική λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιήστε εντός 60 ημερών.

Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1222/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil**

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

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

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

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

#### **1. Τι είναι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan και ποια είναι η χρήση του**

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

- Το efavirenz είναι μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)
- Η emtricitabine είναι νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- Το tenofovir disoproxil είναι νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

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

**Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan είναι θεραπεία για τη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)** σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα και διατηρούν τη λοίμωξή τους από HIV-1 υπό έλεγχο για τουλάχιστον τρεις μήνες. Οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν παρουσιάσει αποτυχία σε προηγούμενη αγωγή HIV.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

##### **Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:**

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στο efavirenz, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.**
- **εάν έχετε καρδιακή κατάσταση, όπως είναι ένα μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT που σας θέτει σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρών προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (Torsade de Pointes).**
- εάν οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούδες, αδερφοί ή αδελφές) έχει πεθάνει αιφνιδώς λόγω καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών όπως είναι το κάλιο ή το μαγνήσιο στο αίμα σας.
- **εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλέπε επίσης «Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας ή άλλων αλλεργιών)
  - **βεπριδίλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της καούρας)
  - **elbasvir/grazoprevir** (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ημικρανιών και αθροιστικών πονοκεφάλων)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιούνται για να σας διευκολύνουν να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτριπυλίνη ή κλομιπραμίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων διανοητικών καταστάσεων)
  - **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (φυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη κατάθλιψη και το άγχος)
  - **βορικοναζόλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
  - **φλεκαϊνίνη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
  - **αντιμυκητιασικοί παράγοντες τριαζόλης**
  - **ορισμένοι ανθελονοσιακοί παράγοντες**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή)

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

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

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

- **Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV** ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Το φάρμακο αυτό δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, μπορεί να αναπτύσσετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που συσχετίζονται με τη λοίμωξη από HIV.
- Πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση για όσο διάστημα παίρνετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.



– **Ενημερώστε τον γιατρό σας:**

- **εάν παίρνετε άλλα φάρμακα** τα οποία περιέχουν efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

- **εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποια νεφρική νόσο** ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε πρόβλημα με τα νεφρά σας. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan δεν συνιστάται εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή νεφρική νόσο.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ενδέχεται να επηρεάσει τα νεφρά σας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη σωστή λειτουργία των νεφρών σας. Ενδέχεται επίσης να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί τη λειτουργία των νεφρών σας.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan συνήθως δεν λαμβάνεται με άλλα φάρμακα που μπορούν να βλάψουν τα νεφρά σας (βλ. *Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση.

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

Εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας. Το tenofovir disoproxil και η emtricitabine, δύο από τις δραστικές ουσίες στο Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, επιδεικνύουν κάποια δραστηριότητα έναντι του ιού της ηπατίτιδας B, παρ' ότι η emtricitabine δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα B. Τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να επιδεινωθούν μετά την οριστική διακοπή του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Ο γιατρός σας μπορεί τότε να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα προκειμένου να ελέγξει την

ηπατική σας λειτουργία (βλ. παράγραφο 3, *Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

- Ανεξάρτητα από ιστορικό ηπατικής νόσου, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία.
- **αν είστε άνω των 65 ετών.** Έχει μελετηθεί ανεπαρκής αριθμός ασθενών άνω των 65 ετών. Εάν είστε άνω των 65 ετών και σας συνταγογραφηθεί το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- **Μετά την έναρξη της αγωγής με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan προσέξτε για:**
  - **συμπτώματα ζάλης, δυσκολίας στον ύπνο, υπνηλίας, δυσκολίας στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικών ονείρων.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να πρωτοεμφανιστούν κατά την 1η ή 2η ημέρα της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά από τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **οποιαδήποτε συμπτώματα δερματικού εξανθήματος.** Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να προκαλέσει εξανθήματα. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα σοβαρού εξανθήματος με φυσαλίδες ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Εάν έχετε κατά το παρελθόν εμφανίσει εξάνθημα κατά τη διάρκεια λήψης άλλου NNRTI, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εξανθήματος με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
  - **οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.
  - **προβλήματα οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

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

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

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

## Παιδιά και έφηβοι

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

## Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**Δεν πρέπει να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά παρατίθενται στην ενότητα *Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνηθισμένα φάρμακα και ορισμένα φυτικά σκευάσματα (συμπεριλαμβανομένου του St. John's wort), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

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

Επίσης, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν efavirenz (εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας), emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να βλάψουν τα νεφρά σας. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη (φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις)
- φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, cidofovir (φάρμακα για ιώσεις)
- αμοτερικίνη Β, πενταμιδίνη (φάρμακα για μυκητιάσεις)
- ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων)

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φυτικών σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα Ginkgo biloba. Ως αποτέλεσμα, ενδέχεται να επηρεαστούν οι ποσότητες του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακά σας να ενεργούν κατάλληλα ή να επιδεινώσει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να

χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα. **Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- **Φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μαζί με άλλα αντιαρτικά φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της διδανοσίνης στο αίμα σας και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανοσίνη. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα σας χορηγήσει φάρμακα που περιέχουν tenofovir και διδανοσίνη.
- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την HIV λοίμωξη:** Οι ακόλουθοι αναστολείς πρωτεάσης: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ή ritonavir ενισχυμένο με atazanavir ή saquinavir. Ο γιατρός σας μπορεί να μελετήσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει κάποιο εναλλακτικό φάρμακο ή να αλλάξει τη δοσολογία των αναστολέων πρωτεασών. Επίσης, ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε maraviroc.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των λιπιδίων του αίματος (που ονομάζονται επίσης στατίνες):** Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα χοληστερόλης σας και θα εξετάσει την πιθανότητα να αλλάξει τη δοσολογία της στατίνης, αν χρειάζεται.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων/σπασμών (αντιεπιληπτικά):** Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των αντιεπιληπτικών στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του efavirenz, ενός από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντιεπιληπτικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων,** συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης και του σχετιζόμενου με το AIDS συμπλέγματος του mycobacterium avium: Κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να εξετάσει την πιθανότητα να αλλάξει τη δόση ή να σας χορηγήσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει επιπρόσθετη δόση efavirenz για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιάσεων (αντιμυκητιασικά):** Ιτρακοναζόλη ή ποζακοναζόλη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να μειώσει την ποσότητα ιτρακοναζόλης ή ποζακοναζόλης στο αίμα σας. Μπορεί να χρειασθεί ο γιατρός σας να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντιμυκητιασικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας:** Ατοβακόνη/προγουανίλη ή αρτεμειθέρας/λουμεφαντρίνη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να μειώσει την ποσότητα ατοβακόνης/προγουανίλης ή αρτεμειθέρας/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
- **Praziquantel,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από παρασιτικούς σκώληκες.

- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (π.χ. Depo-Provera) ή ένα αντισυλληπτικό εμφύτευμα (π.χ. Implanon):** Πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. *Κύηση και θηλασμός*). Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Προέκυψαν κυήσεις σε γυναίκες που έπαιρναν efavirenz, ένα από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ενώ χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικό εμφύτευμα, παρά το γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με efavirenz μπορεί να προκαλέσει αποτυχία των αντισυλληπτικών.
- **Sertraline**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση του sertraline.
- **Μεταμιζόλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού.
- **Βουπροπρόνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της βουπροπρόνης.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται ανταγωνιστές των διαύλων των ασβεστίου):** Όταν αρχίσετε να παίρνετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου (που λέγονται επίσης ανοσοκατασταλτικά)** όπως κυκλοσπορίνη, sirolimus ή tacrolimus. Όταν αρχίσετε ή σταματήσετε να λαμβάνετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού στο πλάσμα και μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων στο αίμα): Ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα Ginkgo biloba** (φυτικό σκεύασμα).

## Κύηση και θηλασμός

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

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

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

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή έχετε την πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Εάν είστε έγκυος, θα πρέπει να πάρετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι υπάρχει σαφής ανάγκη.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες σε αγέννητα ζώα και σε μωρά γυναικών που έλαβαν θεραπεία με efavirenz κατά την κύηση.

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

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

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

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.** Αν επηρεαστείτε, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

### **Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan περιέχει νάτριο και λακτόζη**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 7,5 mg μεταδιθειώδους νατρίου ανά δισκίο, το οποίο μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει βαριάς μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο. Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Κάθε δισκίο περιέχει επίσης 105,5 mg λακτόζης. Αν ο γιατρός σας, σάς ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

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

### **Η συνιστώμενη δόση είναι:**

Ένα δισκίο λαμβανόμενο ημερησίως από το στόμα. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι (αυτό συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα) κατά προτίμηση κατά τη νυχτερινή κατάκλιση. Αυτό μπορεί να κάνει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα, ζάλη, υπνηλία) λιγότερο προβληματικές. Καταπίνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ολόκληρο με νερό.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά.

Αν ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη λήψη ενός από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, μπορεί να σας χορηγηθεί efavirenz, emtricitabine ή/και tenofovir disoproxil μεμονωμένα ή μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης σας από HIV.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

με αυτό το φάρμακο (βλ. ενότητα 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*). Συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να έχετε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε τη δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

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

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

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

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

**Μην σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας.** Η διακοπή του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Σε περίπτωση διακοπής του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Σε περίπτωση που παρουσιάζετε προβλήματα ή χρειάζεστε αναπροσαρμογή της δόσης, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan μεμονωμένα.

**Όταν αρχίσουν να εξαντλούνται οι προμήθειες σας σε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ζητήστε κι άλλο από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.** Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Τότε, η θεραπεία του ιού μπορεί να γίνει πιο δύσκολη.

**Αν έχετε ταυτόχρονα λοίμωξη από HIV και ηπατίτιδα Β,** είναι ιδιαίτερα σημαντικό να μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan χωρίς πρώτα να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που σταμάτησαν τη λήψη emtricitabine ή tenofovir disoproxil (δύο από τα τρία συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Σε περίπτωση διακοπής του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να αρχίσετε εκ νέου τη θεραπεία για την ηπατίτιδα Β. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας για 4 μήνες αφού σταματήσετε τη θεραπεία. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδάς σας, η οποία μπορεί να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα αφού σταματήσετε τη θεραπεία, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

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

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

#### Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

- Η **γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης:
  - Βαθιά και ταχεία αναπνοή
  - υπνηλία
  - ναυτία, έμετος και στομαχικός πόνος.

**Αν νομίζετε ότι πάσχετε από γαλακτική οξέωση, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό σας.**

#### Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, βλ. παράγραφο 2)
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού
- επιθετική συμπεριφορά, σκέψεις αυτοκτονίας, μη φυσιολογικές σκέψεις, παράνοια, επηρεασμένη συγκέντρωση, επίδραση στη διάθεση, οπτικές ή ακουστικές εντυπώσεις πραγμάτων που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις), απόπειρες αυτοκτονίας, μεταβολή προσωπικότητας (ψύχωση), κατατονία (κατάσταση στην οποία οι ασθενείς καθίστανται ακίνητοι και άφωνοι για ένα διάστημα).
- πόνος στην κοιλιά (στομάχι) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- διαταραχές στη μνήμη, σύγχυση, σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), ασυνάρτητη ομιλία, τρόμο (τρέμουλο)
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών), κνησμός ή πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του ήπατος
- βλάβη στα νεφρικά σωληνάκια

Οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από τις προαναφερόμενες συμπεριλαμβάνουν παραλήρημα (εσφαλμένες πεποιθήσεις), νευρώση. Μερικοί ασθενείς προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα αυτά τείνουν να εμφανίζονται πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό διανοητικής πάθησης. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως το γιατρό σας σχετικά, αν έχετε αυτά τα συμπτώματα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο ήπαρ: εάν έχετε μολυνθεί επίσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ενδέχεται να παρουσιάσετε επιδείνωση της ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 3).



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

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

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

### **Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

*Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:*

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

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

- αλλεργικές αντιδράσεις
- διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας
- αίσθημα ανησυχίας ή κατάθλιψη
- δυσκολία στον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, υπνηλία
- πόνος, στομαχικός πόνος
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα, αίσθημα τυμπανισμού, τυμπανισμός (μετεωρισμός)
- απώλεια όρεξης
- αίσθημα κόπωσης
- κνησμός
- μεταβολές στο χρώμα του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες, αρχίζοντας συχνά στις παλάμες και στα πέλματα των ποδιών

*Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:*

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

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

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

*Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:*

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

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

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

- δερματικό εξάνθημα με κνησμό προκαλούμενο από αντίδραση στην έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

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

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά το «EXP».

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

**Συσκευασίες φιάλης των 30 δισκίων:** Σημειώστε την ημερομηνία κατά την οποία ανοίχθηκε η φιάλη στην ετικέτα ή/και στο κουτί, στον κενό χώρο που παρέχεται για αυτόν τον σκοπό. Χρησιμοποιείτε εντός 60 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

- Οι δραστικές ουσίες είναι το efavirenz, η emtricitabine και το tenofovir disoproxil. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (ως maleate).
- Τα άλλα συστατικά του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου είναι καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, μεταδιθειώδες νάτριο (E223), μονοϋδρική λακτόζη και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μεταδιθειώδες νάτριο (E223) και λακτόζη. Βλέπε παράγραφο 2.
- Τα άλλα συστατικά στην επικάλυψη με υμένιο του δισκίου είναι κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172), μακρογόλη, πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171).

### **Εμφάνιση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan είναι ροζ χρώματος δισκία σε σχήμα καψακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «M» στη μία πλευρά και την ένδειξη «TME» στην άλλη πλευρά.

Το φάρμακο αυτό διατίθεται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν ξηραντικό μέσο που φέρει την ένδειξη «ΔΕΝ ΤΡΩΓΕΤΑΙ» και 30 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, και σε πολυσυσκευασίες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, οι οποίες περιέχουν 3 φιάλες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

#### **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ιρλανδία

#### **Παρασκευαστής**

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Ουγγαρία

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1,

Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Hessen, 61352,  
Γερμανία

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom  
(Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

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