

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzos (*efavirenzum*), 200 mg emtricitabino (*emtricitabinum*) ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*tenofovirum disoproxilum*) (maleato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7,5 mg natrio metabisulfito ir 105,5 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rausva, kapsulės formos, abipusiai išgaubta, nuožulniais kraštais, plėvele dengta 21 mm x 11 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma „M“, o kitoje - „TME“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan yra fiksuotos dozės efavirenzos, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys. Jis skiriamas pirmojo žmogaus imunodeficito viruso-1 (toliau – ŽIV-1) infekcijai gydyti 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems, kuriems palaikomas virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR kiekis mažesnis kaip 50 kopijų/ml) taikant antiretrovirusinį gydymą dabartiniu deriniu ilgiau kaip tris mėnesius. Pacientai negali būti patyrę nė vieno nepakankamo virusologinio atsako į ankstesnį gydymą bet kokiais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais bei būtina žinoti, kad prieš pradėdant taikyti pirmąją antiretrovirusinio gydymo schemą pacientai neturi viruso padermių, kurios yra įgijusios mutacijų, suteikiančių reikšmingą atsparumą bet kuriai Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan veikliajai medžiagai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio naudos įrodymas visų pirma yra paremtas 48 savaičių trukmės klinikinio tyrimo duomenimis, kuriame pacientams gydymas buvo pakeistas gydymu efavirenzū/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu, kai taikant ankstesnį sudėtinį antiretrovirusinį gydymą jiems buvo pastovus virusologinis slopinimas (žr. 5.1 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis būtų taikytas anksčiau negydytiems arba stipriai gydytiems pacientams, duomenų kol kas nėra.

Duomenų, pagrindžiančių efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų derinį, nėra.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozė yra viena tabletė, kuri vartojama per burną vieną kartą per parą.

Jei pacientas praleidžia Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozę, ir dar nepraėjo 12 valandų nuo to laiko, reikia išgerti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kuo greičiau ir toliau vartoti pagal įprastą dozavimo schemą. Jei pacientas praleidžia Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozę ir praėjo jau daugiau kaip 12 valandų ir jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima, reikia toliau gerti kitą dozę, kaip buvo nustatyta.

Jei pacientas, išgėręs Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tabletę, 1 val. laikotarpiu vemia, reikia išgerti kitą tabletę. Jei pacientas, išgėręs Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tabletę, vemia vėliau nei po 1 val., jam ar jai kitos dozės vartoti nereikia.

Rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti nevalgius, nes maistas gali padidinti efavirenzų ekspoziciją, todėl gali padidėti nepageidaujamų reakcijų dažnumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Norint dėl nepageidaujamų poveikių nervų sistemai pagerinti efavirenzų toleravimą, rekomenduojama dozę pavartoti einant miegoti (žr. 4.8 skyrių).

Tikėtina, kad tenofovirų ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė pavartojus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan esant tuščiam skrandžiui, palyginus su vienos iš sudėtinių dalių tenofovirų dizoproksilio, pavartoto kartu su maistu, duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie farmakokinetinės ekspozicijos sumažėjimo klinikinę reikšmę nėra. Galima tikėtis, kad pacientams, kuriems yra virusologinis slopinimas, šio sumažėjimo klinikinė svarba bus ribota (žr. 5.1 skyrių).

Tokiam atvejui, kai reikia nutraukti gydymą viena iš Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavirenzų, emtricitabino ir tenofovirų dizoproksilio vaistiniai preparatai. Žr. jų Preparato charakteristikų santraukas.

Jei gydymas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nutraukiamas, reikia turėti omenyje ilgą efavirenzų pusinį laiką (žr. 5.2 skyrių) ir ilgus tenofovirų ir emtricitabino viduląstelinius pusinius laikus. Kadangi šie parametrai kiekvienam pacientui gali būti skirtingi ir yra nerimas dėl atsparumo išsivystymo, reikia atsižvelgti į ŽIV infekcijos gydymo gaires, kartu nepamirštant ir gydymo nutraukimo priežasties.

Dozės koregavimas

Jei Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skiriamas kartu su rifampicinu 50 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, reiktų apsvaistyti, ar tikslinga papildomai paskirti 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenzų (žr. 4.5 skyrių).

Specialios populiacijos

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nerekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min.). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofovirų dizoproksilio vartojimo intervalą, o to negalima padaryti skiriant šias sudėtines tabletes (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Efavireno, emtricitabino ir tenofoviru dizoproksilio farmakokinetika netirta su pacientais, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Pacientai, sergantys lengva kepenų liga (A klasė pagal Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikaciją), gali būti gydomi normalia rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan doze (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus reikia rūpestingai stebėti, ar nepasireikš nepageidaujamų reakcijų, ypač su efavirenzū susijusių nervų sistemos simptomų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Jei Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimas nutraukiamas pacientams, infekuotiems kartu ŽIV ir HBV, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras hepatito paūmėjimo požymių (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tabletes vartoti per burną nesmulkintą, užgeriant vandeniu vieną kartą per parą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal CPT) (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ir metilergonovinu). Konkurencija su efavirenzū dėl citochromo P450 (CYP) 3A4 galėtų baigtis metabolizmo slopinimu ir sukurti sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų galimybę (pavyzdžiui, širdies aritmijų, pailgėjusios sedacijos ar kvėpavimo slopinimo) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru dėl numatomo reikšmingo elbasviro ir grazopreviro koncentracijos plazmoje sumažėjimo. Šis poveikis pasireiškia dėl CYP3A4 arba P-gp indukcijos efavirenzū, dėl to gali išnykti elbasviro / grazopreviro gydymasis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vorikonazolu. Efavirenzas reikšmingai sumažina vorikonazolo koncentraciją plazmoje, tuo tarpu vorikonazolas reikšmingai padidina efavireno koncentraciją plazmoje. Kadangi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavireno dozė negali būti pakeista. (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kartu su augaliniais preparatais, kuriuose yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), yra rizika, kad sumažės efavireno koncentracija plazmoje ir pasireikš silpnesnis kliniškas poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams:

- kurių šeimos anamnezėje užfiksuota staigi mirtis ar įgimtas pailgėjęs QTc intervalas elektrokardiogramoje, arba kuriems yra bet kuri kita kliniška būklė, dėl kurios pailgėja QTc intervalas;
- kurių anamnezėje užfiksuota simptominė širdies aritmija, arba kuriems yra kliniškai reikšminga bradikardija arba stazinis širdies nepakankamumas esant sumažėjusiai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai;
- kurių elektrolitų pusiausvyra sunkiai sutrikusi (pvz., yra hipokalemija arba hipomagnezėmija).

Pacientams, vartojantiems QTc intervalą ilginančių (aritmijas skatinančių) vaistinių preparatų. Tai yra tokie vaistiniai preparatai:

- IA ir III grupių vaistiniai preparatai nuo aritmijos;

- neuroleptikai ir antidepresantai;
- tam tikri antibiotikai, įskaitant kai kuriuos makrolidus, fluorochinolonus, imidazolų ir triazolų grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus;
- tam tikri sedacijos nesukeliantys antihistamininiai vaistiniai preparatai (terfenadinas, astemizolas);
- cisapridas;
- flekainidas;
- kai kurie vaistiniai preparatai nuo maliarijos;
- metadonas (žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilis yra fiksuotas derinys, todėl negali būti skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tų pačių veikliųjų medžiagų: emtricitabino ar tenofoviro dizoprosilio. Efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilio negalima kartu vartoti su vaistiniais preparatais, kuriuose yra efavireno, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio neturi būti skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Kartu vartoti efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilį ir didanoziną nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartoti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį ir sofosbuvirą/ velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą nerekomenduojama, nes numatoma, kad velpatasviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti vartojant kartu su efavirenu ir dėl to gali sumažėti terapinis sofosbuviro/ velpatasviro ar sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Nėra duomenų apie efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio vartojimo derinyje su kitais antiretrovirusiniais preparatais saugumą ir efektyvumą.

Vartoti kartu su ginkmedžių lapų (*Ginkgo biloba*) ekstraktais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Perėjimas nuo proteazių inhibitoriais pagrįsto gydymo

Turimi duomenys rodo, kad vietoje antiretrovirusinio gydymo proteazės inhibitorių pagrindu pradėjus vartoti efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilį, gali susilpnėti atsakas į gydymą (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo virusų kiekio organizme padidėjimo ir, kadangi efavireno saugumo pobūdis yra kitoks negu proteazės inhibitorių, dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Oportunistinės infekcijos

Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį ar bet kurį kitą antiretrovirusinį vaistinį preparatą vartojantiems pacientams ir toliau gali vystytis oportunistinės infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos, todėl jie turi būti ir toliau atidžiai kliniškai stebimi gydytojų, turinčių su ŽIV infekcija susijusių ligų gydymo patirties.

ŽIV perdavimas

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Maisto poveikis

Vartojant efavirenzą/emtricitabiną/tenofoviro dizoprosilį su maistu, gali padidėti efavirenzo ekspozicija (žr. 5.2 skyrių), ir dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų dažnis (4.8 skyrių). Rekomenduojama efavirenzą/emtricitabiną/tenofoviro dizoprosilį vartoti nevalgius, geriau einant miegoti.

Kepenų liga

Pacientams, turintiems reikšmingų gretutinių kepenų sutrikimų, efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio farmakokinetika, saugumas ir veiksmingumas nenustatytas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Kadangi efavirenzą daugiausia metabolizuoja CYP sistema, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį reikia skirti atsargiai. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda efavirenzo sukeltų nepageidaujamų reakcijų, ypač nervų sistemos. Jų kepenų ligos įvertinimui būtina periodiškai atlikti laboratorinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (SARG) metu dažniau būna kepenų funkcijos nukrypimų, todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jei kepenų ligos eiga blogėja ar transaminazių kiekis kraujyje nuolat daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, reikia palyginti tolesnio gydymo, efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį naudą ir galimą reikšmingo toksinio poveikio kepenims riziką. Būtina apsvarstyti, ar šiems pacientams nereikia laikinai arba visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems kitais hepatotoksinais vaistinais preparatais, taip pat rekomenduojama stebėti kepenų fermentų koncentracijas.

Kepenų reiškiniai

Preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie kepenų nepakankamumą, pasireiškusių pacientams, kurie iki tol nesirgo kepenų liga ir neturėjo kitų nustatytų rizikos faktorių (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti visų pacientų, nepriklausomai, ar yra anksčiau buvę kepenų funkcijos sutrikimų ar kitų rizikos faktorių, ar ne, kepenų fermentų aktyvumą.

Pacientai, infekuoti ŽIV ir kartu hepatito B (HBV) arba C virusu (HCV)

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems SARG, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų rizika.

Gydytojai turi vadovautis galiojančiomis ŽIV gydymo gairėmis, kad pacientams, kurie yra infekuoti ir HBV, optimaliai valdytų ŽIV infekciją.

Jei kartu taikoma hepatito B ar C antivirusinė terapija, taip pat žiūrėkite atitinkamų vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santraukas.

Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinę HBV infekciją neištirtas. Farmakodinaminiais tyrimais nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras atskirai ir kartu buvo veiklūs prieš HBV (žr. 5.1 skyrių). Ribota klinikinė patirtis rodo, kad emtricitabinas ir tenofoviro dizoprosilis yra veiklūs prieš HBV, vartojant juos sudėtiniam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui. Gydymo efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu nutraukimas pacientams, infekuotiems ŽIV ir kartu HBV, gali būti susijęs su sunkiu ūmiu hepatito paūmėjimu. ŽIV ir kartu HBV infekuotus pacientus, kuriems nutrauktas gydymas efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu, reikia atidžiai stebėti dar mažiausiai keturis mėnesius, atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Jei įmanoma, būtina užtikrinti hepatito B gydymą. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, sergantiems progresavusia kepenų liga arba ciroze, kadangi hepatito paūmėjimas gydymą nutraukus gali lemti kepenų dekomensaciją.

QTc intervalo pailgėjimas

Užfiksuota QTc intervalo pailgėjimo atvejų vartojant efavirenzą (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Jeigu pacientui padidėjusi *Torsade de Pointes* rizika arba jis vartoja vaistinių preparatų, keliančių *Torsade de Pointes* riziką, reikia įvertinti galimybę vietoje efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skirti kitą vaistinį preparatą.

Psichikos simptomai

Efavirensu gydytiems pacientams pastebėtos nepageidaujamos psichikos reakcijos. Pacientams, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika yra didesnė. Sunki depresija buvo daug dažnesnė ja sirgusiems asmenims. Be to, vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkią depresiją, mirtį dėl savižudybės, kludiesius, į psichozę panašų elgesį ir katatoniją. Pacientams reikia patarti, kad, atsiradus sunkios depresijos, psichozės požymių ar minčių apie savižudybę, nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, kad jis įvertintų, ar šie reiškiniai nėra susiję su efavirenzo vartojimu. Jeigu tai pasitvirtina, reikia spręsti, ar tolesnio gydymo rizika nėra didesnė už naudą (žr. 4.8 skyrių).

Nervų sistemos simptomai

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems ir 600 mg efavirenzo per parą vartojusiems pacientams dažn nepageidaujami poveikiai buvo galvos svaigimas, nemiga, mieguistumas, pablogėjęs dėmesingumas, nenormalūs sapnai ir kiti. Be to, galvos svaigimas pastebėtas emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose. Emtricitabino klinikiniuose tyrimuose buvo pastebėtas galvos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Su efavirensu susiję nervų sistemos sutrikimo požymiai dažniausiai atsiranda per pirmąsias 1-2 gydymo paras ir paprastai išnyksta po pirmųjų 2-4 savaičių. Pacientus būtina įspėti, kad atsiradę šie dažni simptomai toliau gydantis turėtų išnykti, jie nesusiję su vėliau prasidedančiais retesniais psichikos simptomais.

Traukuliai

Efavirenzą vartojusiems pacientams pasitaikė traukulių, paprastai tiems, kuriems jau jų yra buvę. Pacientams, kurie kartu vartoja daugiausia kepenyse metabolizuojamus prieštraukulinius vaistinius preparatus, tokius kaip fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis, gali tekti periodiškai tirti vaistų koncentraciją kraujo plazmoje. Vaistinių preparatų sąveikos tyrime karbamazepino koncentracija kraujo plazmoje sumažėjo, kai karbamazepinas buvo skiriamas kartu su efavirensu (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra buvę traukulių, vaistinį preparatą būtina skirti atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skirti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozę, o to negalima padaryti skiriant sudėtinę tabletę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Reikia vengti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį vartoti kartu su arba netrukus po nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimo. Jei efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir nefrotoksinių vaistinių preparatų (pvz., aminoglikozidų, amfotericino B, foskarneto, gancikloviro, pentamidino, vankomicino, cidofoviro, interleukino-2) vartojimas kartu yra neišvengiamas, būtina kas savaitę stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei efavirensas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Vartojant tenofoviro dizoproksilį klinikinėje praktikoje pastebėta inkstų nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo, kreatinino kiekio padidėjimo, hipofosfatemijos ir proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą efavirensu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu rekomenduojama visiems pacientams apskaičiuoti kreatinino klirensą bei pacientams, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, tirti inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) po dviejų–keturių

gydymo savaitių, po trijų gydymo mėnesių ir paskui kas tris–šešis mėnesius. Pacientams, kuriems yra buvę inkstų funkcijos sutrikimų, ar pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika, reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki mažiau kaip < 50 ml/min. bet kuriam pacientui, vartojančiam efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį, per vieną savaitę reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Kadangi efavirenzas/ emtricitabins /tenofoviro dizoprosilis yra sudėtinis vaistinis preparatas ir kiekvienos sudedamosios veikliosios medžiagos dozavimo intervalų pakeisti neįmanoma, todėl būtina gydymą laikinai nutraukti pacientams, kuriems patvirtintas kreatinino klirensas yra mažesnis kaip < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis. Tiems atvejams, kai reikia nutraukti gydymą viena iš efavirenzū/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavirenzū, emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilio vaistiniai preparatai.

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais prisidėti prie kaulų lūžių, gali būti susiję su tenofoviro dizoprosilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Tenofovirus dizoprosilis taip pat gali sukelti kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimą. 144 savaitių trukmės kontroliuotame klinikiniame tyrime (GS-99-903) su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais saugusiais pacientais, kuriame buvo palygintas tenofoviro dizoprosilio poveikis su stavudino, lamivudino ir efavirenzū derinio poveikiu, abiejose gydymo grupėse buvo nustatytas nedidelis šlaunikaulio ir stuburo KMT sumažėjimas. Stuburo KMT sumažėjimas ir kaulų biologinių žymenų kiekio pokyčiai 144-ąją savaitę, palyginti su pradiniais, buvo reikšmingai didesni tenofoviro dizoprosilio grupėje. Šlaunikaulio kaulų mineralinio tankio sumažėjimai šioje grupėje buvo reikšmingai didesni iki 96-osios savaitės. Vis dėlto per 144 gydymo savaites šio tyrimo metu didesnės lūžių rizikos ar kliniškai reikšmingų kaulų pokyčių nenustatyta.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoprosiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofovirus dizoprosiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoprosilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporozė sergantiems pacientams, kuriems yra didelė lūžių rizika, reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

Jeigu įtariama arba nustatoma kaulų pokyčių, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Odos reakcijos

Pastebėtas lengvas ar vidutinio sunkumo išbėrimas, susijęs su atskiromis efavirenzū/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio sudedamosiomis dalimis. Su efavirenzū susijęs išbėrimas paprastai išnykdavo toliau gydant. Vartojant tinkamus antihistamininius vaistus ir (arba) kortikosteroidus toleravimas gali pagerėti ir išbėrimas greičiau išnykti. Sunkus išbėrimas, susijęs su pūslėmis, odos lupimusi ar išopėjimu, pasitaikė mažiau kaip 1 % efavirenzū gydytų pacientų (žr. 4.8 skyrių). Daugiaformės eritemos ar Stevens-Johnson sindromo dažnumas buvo maždaug 0,1 %. Atsiradus sunkiam išbėrimui, susijusiam su pūslėmis, odos lupimusi, gleivinės pažeidimu ar karščiavimu, gydymą efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu būtina nutraukti. Patirties gydant efavirenzū pacientus, kurie nutraukė gydymą kitais antiretrovirusiniais ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) grupės preparatais, yra nedaug. Efavirenzū/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems gydant NNATI išsivystė gyvybei pavojingos odos reakcijos (pvz., *Stevens-Johnson* sindromas).

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio *in utero*

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudiną, didanoziną ir zidovudiną. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais *in utero* ir (ar) po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris *in utero* buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus SARG, besimptomiai arba likę oportunistiniai ligų sukėlėjai gali sukelti uždegiminę reakciją, pasireiškiančią sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar simptomų pablogėjimu. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Reikšmingi jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis tinklainės uždegimas, išplitusios ir (arba) židininės mikobakterijų infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Visus uždegimo simptomus reikia įvertinti ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nors yra daug kaulų nekrozės etiologijos veiksnių (tarp jų kortikosteroidų, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto nuslopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gavusiems SARG. Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu pajustų sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems taptų sunku judėti.

Pacientai, turintys mutavusių ŽIV-1 padermių

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio negalima skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R, M184V/I ar K103N mutacijomis (žr. 4.1 ir 5.1 skyrius).

Senyvi žmonės

Efavirenzas/emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis nebuvo tirtas su vyresniais kaip 65 metų pacientais. Senyviems pacientams labiau tikėtina sumažėjusi kepenų ar inkstų funkcija, todėl gydyti senyvus pacientus efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje dozėje yra 7,5 mg natrio metabisulfato, kuris retais atvejais tai gali sukelti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas ir bronchų spazmą.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaistinio preparato dozėje taip pat yra 105,5 mg laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Šių veikliųjų medžiagų sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kadangi efavirenz/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis yra fiksuotas derinys, todėl negali būti skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tų pačių veikliųjų medžiagų: emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio. Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio negalima kartu vartoti su vaistiniais preparatais, kuriuose yra efavirenzo, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas. Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio neturi būti skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Efavirenz yra CYP3A4, CYP2B6 ir UGT1A1 *in vivo* induktoriai. Kartu su efavirenz vartojant junginius, kurie yra šių fermentų substratai, gali sumažėti jų koncentracija plazmoje. Efavirenz gali būti CYP2C19 ir CYP2C9 induktoriai; tačiau *in vitro* buvo pastebėta ir inhibicija, o suminis vartojimo su šių fermentų substratais poveikis neaiškus (žr. 5.2 skyrių).

Efavirenz/emtricitabiną/tenofovirą dizoproksilį vartojant kartu su metamizolu, kuris yra metabolizuojančių fermentų, įskaitant CYP2B6 ir CYP3A4, induktoriai, gali sumažėti efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio koncentracija plazmoje ir dėl to gali sumažėti jų kliniškinis veiksmingumas. Todėl metamizolą kartu su efavirenz/emtricitabinu/tenofoviru dizoproksiliu reikia vartoti atsargiai; jei reikia, stebėti klinikinį atsaką ir (arba) vaistinių preparatų koncentracijas.

Efavirenzo ekspozicija gali padidėti, kai šis vartojamas su vaistais (pavyzdžiui., ritonaviru) ar maistu (pavyzdžiui, greipfrutų sultimis), kurie slopina CYP3A4 arba CYP2B6 aktyvumą. Šiuos fermentus indukuojantys junginiai arba augaliniai preparatai (pavyzdžiui, ginkmedžių lapų ekstraktai ar jonažolių preparatai) gali sąlygoti efavirenzo koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Skirti kartu su jonažolių preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Vartoti kartu su ginkmedžių lapų (Ginkgo biloba) ekstraktais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

In vitro ir kliniškiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP veikimu susijusios emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža.

Sąveika su kanabinoidų testu

Su kanabinoidų receptoriais efavirenz nesijungia. Atliekant kai kuriuos atrankos tyrimus, neinfekuotiems ir ŽIV infekuotiems efavirenz vartojusiems tiriamiesiems pasitaikė tariamai teigiamų šlapimo mėginių kanabinoidams nustatyti rezultatų. Tokiais atvejais rekomenduojama atlikti kontrolinį patikrinimą labiau specializuotu metodu, pvz., dujų chromatografijos / masės spektrometrijos.

Draudžiami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio draudžiama skirti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ar metilergonovinu), kadangi dėl jų metabolizmo slopinimo gali pasireikšti sunkūs, gyvybei pavojingi reiškiniai (žr. 4.3 skyrių).

Elbasviras / grazopreviras. Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį draudžiama skirti kartu su elbasviru / grazopreviru, nes tai gali nulemti virusologinio atsako į elbasvirą / grazoprevirą sumažėjimą (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę).

Vorikonazolas. Efavirenzą ir vorikonazolą standartinėmis dozėmis kartu skirti draudžiama. Kadangi efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoprosilis yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavireno dozė negali būti pakeista, todėl vorikonazolo kartu su efavirenu/emtricitabinu/tenofoviro dizoprosiliu skirti negalima (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę).

Jonažolių (Hypericum perforatum) preparatai. Jonažolių arba augalinių preparatų, kuriuose yra jonažolių, kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu skirti draudžiama. Jei kartu bus vartojama jonažolių preparatų, dėl jų sukeliama vaistinių preparatų metabolizuojančių fermentų ir (arba) transportinių baltymų indukcijos gali sumažėti efavireno koncentracija plazmoje. Jeigu pacientas jau vartoja jonažolių preparatų, nutraukite jų vartojimą, patikrinkite virusų kiekį ir, jeigu įmanoma, efavireno koncentraciją kraujyje. Nutraukus jonažolių vartojimą, efavireno koncentracija gali padidėti. Indukcinis jonažolių poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites po to, kai gydymas jomis bus nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

QT intervalą pailginantys vaistiniai preparatai. Efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti QTc intervalo pailgėjimą ir *Torsade de Pointes*, t. y. priklausančiais IA ar III antiaritminių vaistinių preparatų grupei, neuroleptikais ir antidepresantais, tam tikrais antibiotikais (kai kuriais makrolidais, fluorochinolonais, imidazolų ir triazolų grupių priešgrybeliniais vaistiniais preparatais), tam tikrais sedacijos nesukeliančiais antihistamininiais vaistiniais preparatais (terfenadinu, astemizolu), cisapridu, flekainidu, kai kuriais vaistiniais preparatais nuo maliarijos ir metadonu (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Atazanaviras su ritonaviru. Parengti dozavimo rekomendacijas atazanaviro ir ritonaviru deriniui su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu duomenų nepakanka, todėl kartu skirti atazanavirą, ritonavirą ir efavirenzą/emtricitabiną/tenofoviro dizoprosilį nerekomenduojama (žr. 1 lentelę).

Didanozinas. Kartu skirti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį ir didanoziną nerekomenduojama (žr. 1 lentelę).

Sofosbuviras / velpatasviras ir sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras. Kartu vartoti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį ir sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

Prazikvantelis. Nerekomenduojama vartoti kartu su efavirenu dėl reikšmingo prazikvantelio koncentracijos plazmoje sumažėjimo, nes efavirenas sustiprina metabolizmą kepenyse ir kyla rizika, kad gydymas bus neveiksmingas. Jeigu reikia skirti šių vaistinių preparatų derinį, reikia apsvarstyti galimybę skirti didesnę prazikvantelio dozę.

Per inkstus šalinami vaistiniai preparatai. Kadangi emtricitabinas ir tenofoviras daugiausia šalinami per inkstus, efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio skyrimas kartu su vaistiniais preparatais, bloginančiais inkstų funkciją ar konkuruojančiais dėl aktyvios sekrecijos kanalėliuose (pvz., cidofoviru), gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijas serume.

Reikia vengti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį vartoti kartu su arba netrukus po nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimo. Štai kai kurie iš jų: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Kita sąveika

Sąveikos tarp efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio arba atskirų jo sudedamųjų ir kitų vaistinių preparatų yra nurodytos žemiau pateiktoje 1 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos:

padidėjimas “↑”, – sumažėjimas “↓”, –, jei pokyčio nebuvo “↔”, –, du kartus per parą „*b.i.d.*“, vieną kartą per parą „*q.d.*“, kas 8 valandas „*q8h*“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinis intervalas.

1 lentelė. Efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio arba atskirų jo sudedamųjų dalių sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavireno 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
ANTIINFEKGINIAI VAISTAI		
ŽIV antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.).	Atazanaviro: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Atazanaviro ir ritonaviro vartojimas kartu su tenofoviru sąlygojo didesnę tenofoviro poveikį. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimus.	Atazanavirą ir ritonavirą vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviru dizoproksiliu nerekomenduojama.
Atazanaviras/ ritonaviras/ efavirenas (400 mg q.d. / 100 mg q.d. / 600 mg q.d., visi vartojami valgio metu)	Atazanaviro (dienos): AUC: ↔* (↓ 9 % iki ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 iki ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 iki ↓ 51)	
Atazanaviras/ ritonaviras/ efavirenas (400 mg q.d. / 200 mg q.d. / 600 mg q.d., visi vartojami valgio metu)	Atazanaviro (dienos): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % iki ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/ ** (↓ 5 % iki ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 iki ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg doze q.d. vakare, neskiriant efavireno. Ši sumažėjusi atazanaviro C _{min} gali neigiamai veikti jo veiksmingumą. **Remiantis ankstesniu palyginimu. Efavireno vartoti kartu su atazanaviru ir ritonaviru nerekomenduojama.	
Atazanaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Darunaviras/ ritonaviras/ efavirenzas 300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.). *mažesnė nei rekomenduojama dozė; Panašios išvados yra tikėtinos su rekomenduojamomis dozėmis.	Darunaviro: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 slopinimas)	Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį vartojant kartu su darunaviru / ritonaviru po 800/ 100 mg vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali būti mažesnė nei optimali. Jei efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis yra vartojamas kartu su darunaviru / ritonaviru, skiriama 600 mg darunaviro /100 mg ritonaviro du kartus per parą. Darunaviro / ritonaviro kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu reikia vartoti atsargiai. Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą. Gali reikėti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, sergantiems sisteminėmis ar inkstų ligomis, arba pacientams, vartojantiems nefrotoksinių vaistų.
Darunaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis 300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.). * mažiau už rekomenduojamą dozę	Darunaviro: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą. Gali reikėti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, sergantiems sisteminėmis ar inkstų ligomis, arba pacientams, vartojantiems nefrotoksinių vaistų.
Darunaviras, ritonaviras ir emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Esant skirtingiems šalinimo būdams sąveikos nesitikima.	Efavirenzą/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilį ir fosamprenavirą/ ritonavirą galima vartoti kartu nekeičiant dozės. Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą.
Fozamprenaviras/ ritonaviras/ efavirenzas 700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Efavirenzą/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilį ir fosamprenavirą/ ritonavirą galima vartoti kartu nekeičiant dozės. Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą.
Fozamprenaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą.
Fozamprenaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą.
Indinaviras/ efavirenzas (800 mg q8h / 200 mg q.d.).	Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinaviro: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 iki ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Pastebėtas panašus indinaviro ekspozicijos sumažėjimas, kai indinaviro 1000 mg q8h buvo skiriamas su 600 mg q.d. efavirenzo. (CYP3A4 indukcija). Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite žemiau skyrių apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas indinaviro deriniui su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Kol sumažėjusios indinaviro koncentracijos klinikinė reikšmė nenustatyta, stebėtos farmakokinetikos sąveikos dydį reikia turėti galvoje renkantis gydymo schemą, kurioje yra efavirenzas (sudedamoji efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio dalis) ir indinaviras.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Indinaviras/ emtricitabinas (800 mg q8h / 200 mg q.d.).	Indinaviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinaviras/ tenofoviro dizoproksilis (800 mg q8h/ 245 mg q.d.).	Indinaviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis 400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.).	Lopinaviro ir ritonaviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 iki ↑ 66) Didesnės tenofoviro koncentracijos gali sustiprinti su tenofoviro susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimus.	Parengti dozavimo rekomendacijas lopinaviro ir ritonaviro deriniui su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Lopinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su kombinuotu efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama.
Lopinaviras, ritonaviro minkštosios kapsulės arba geriamasis tirpalas ir efavirenas	Reikšmingai sumažėjus lopinaviro ekspozicijai reikia koreguoti lopinaviro ir ritonaviro dozę. Vartojama kartu su efavirenzu ir dviem NATI, 533 mg lopinaviro ir 133 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) du kartus per parą dozė sąlygojo panašią lopinaviro koncentraciją plazmoje kaip ir 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) du kartus per parą dozė be efavirenzo (ankstesni duomenys).	
Lopinaviro / ritonaviro tabletės/ efavirenas (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Lopinaviro koncentracija: ↓ 30 –40 %	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
(500/ 125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Lopinaviro koncentracijos: panašiai kaip ir lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą be efavirenzo. Reikia koreguoti lopinaviro ir ritonaviro dozę, kai jie skiriami su efavirenzu. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite žemiau skyrių apie ritonavirą.	
Lopinaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Ritonaviras/ efavirenzas 500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Ritonaviro: Ryte AUC: ↑ 18 % (↑ 6 iki ↑ 33) Vakare AUC: ↔ Ryte C _{maks.} : ↑ 24 % (↑ 12 iki ↑ 38) Vakare C _{maks.} : ↔ Ryte C _{min.} : ↑ 42 % (↑ 9 iki ↑ 86) Vakare C _{min.} : ↑ 24 % (↑ 3 iki ↑ 50) Efavirenzo: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 iki ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 iki ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 iki ↑ 46) (su CYP susijusio oksidacinio metabolizmo slopinimas) Kai efavirenzas buvo vartojamas kartu su 500 mg ar 600 mg du kartus per parą ritonaviro doze, derinys nebuvo gerai toleruotas (pavyzdžiui, pasireiškė svaigulys, pykinimas, parestzija ir padidėjo kepenų fermentų kiekis). Apie efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių (100 mg, vieną arba du kartus per parą) toleravimą duomenų nepakanka.	600 mg ritonaviro dozes vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama. Vartojant efavirenzą/ emtricitabiną/ enofoviro dizoproksilį kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, reikia pagalvoti apie galimus dažnesnius su efavirenzo vartojimu susijusius nepageidaujamus reiškinius dėl galimos farmakokinetinės sąveikos.
Ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Sakvinaviras/ ritonaviras/ efavirencas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite aukščiau skyrių apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas sakvinaviro ir ritonaviro deriniui su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Sakvinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama. Vartoti efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio kartu su sakvinaviru, kaip vieninteliu proteazių inhibitoriumi, nerekomenduojama.
Sakvinaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta, tenofoviro dizoproksilio skiriant su ritonaviru, paskatintu sakvinaviru.	
Sakvinaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
CCR5 antagonistai		
Maravirokas/ efavirencas 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Maraviroko: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 iki ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 iki ↓ 62) Efavirenzo koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Žiūrėkite vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra maraviroko, Preparato charakteristikų santrauką.
Maravirokas/ tenofoviro dizoproksilis 300 mg b.i.d./ 300 mg q.d.).	Maraviroko: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
Maravirokas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Integrazės grandinės perkėlimo inhibitorius		
Raltegraviras/ efavirencas (400 mg vienkartinė dozė/-)	Raltegraviro: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį ir raltegravirą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
Raltegraviras/ tenofoviro dizoproksilis (400 mg b.i.d./-)	Raltegraviro: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) Tenofoviro: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegraviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavireno 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
NATI ir NNATI		
NRTI/ efavirenas	Su efavirenzu ir NATI, išskyrus lamivudina, zidovudina ir tenofoviro dizoproksilį, specifiniai sąveikos tyrimai neatlikti. Kliniškai reikšminga sąveika nepasitaikė ir yra nelabai tikėtina, nes NATI metabolizuojami kitu negu efavirenas keliu, bei netikėtina, kad jie konkuruotų dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir šalinimo kelių.	Dėl lamivudino ir emtricitabino, efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio sudėtinės dalies, panašumo efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio nereikėtų skirti kartu su lamivudinu (žr. 4.4 skyrių).
NNATI/ efavirenas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kadangi dviejų NNATI skyrimo saugumas ir veiksmingumas nepasitvirtino, vartoti efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio kartu su kitu NNATI nerekomenduojama.
Didanozinas/ tenofoviro dizoproksilis	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino koncentracija.	Kartu skirti efavirenzą /emtricitabina/ tenofoviro dizoproksilį ir didanoziną nerekomenduojama.
Didanozinas/ efavirenas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Didanozinas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekiu sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli ištirti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Hepatito C antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Elbasviras / grazopreviras + efavirenzas	Elbasviras: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % (CYP3A4 arba P-gp indukcija – poveikis elbasvirui) Grazopreviras: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 % (CYP3A4 arba P-gp indukcija – poveikis grazoprevirui) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Efavirenzą /emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį draudžiama skirti kartu su elbasviru / grazopreviru, nes tai gali nulemtisąlygoti virusologinio atsako į elbasvirą / grazoprevirą sumažėjimą. Šis sumažėjimas pasireiškia dėl reikšmingo elbasviro / grazopreviro koncentracijos plazmoje sumažėjimo, kurį lemia CYP3A4 arba P-gp indukcija. Daugiau informacijos žr. elbasviro / grazopreviro Ppreparato charakteristikų santraukoje.
Glecapreviras / pibrentasviras / efavirenzas	<i>Numatoma:</i> Glecapreviras: ↓ Pibrentasviras: ↓	Glecaprevirą / pibrentasvirą skiriant kartu su efavirenzu/emtricitabino /tenofoviro dizoproksilio sudedamąja dalimi efavirenzu, glecapreviro ir pibrentasviro koncentracija plazmoje gali reikšmingai sumažėti ir dėl to gali susilpnėti terapinis poveikis. Skirti glecaprevirą / pibrentasvirą kartu su efavirenzu/emtricitabinu /tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama. Daugiau informacijos pateikiama glecapreviro / pibrentasviro skyrimo dokumentuose.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg).
Ledipasviras/ sofosbuviras (90 mg/ 400 mg q.d.) + Efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoprosilis (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.).	Ledipasviro: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 iki ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 iki ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 iki ↑ 24) Sofosbuviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 iki ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 iki ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 iki ↑ 197)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoprosilium susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras/ velpatasviras (400 mg/ 100 mg q.d.) + Efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoprosilis (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.).	Sofosbuviro: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 iki ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatsviro: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 iki ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 iki ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 iki ↓ 48) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 iki ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 iki ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 iki ↑ 143)	Numatoma, kad, kartu vartojant efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį ir sofosbuvirą / velpatsvirą arba sofosbuvirą / velpatsvirą / voksilaprevirą, velpatsviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti. Kartu vartoti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį su sofosbuviru / velpatsviru arba sofosbuviru / velpatsviru / voksilapreviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg / 100 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Tirta tik sąveika su sofosbuviru / velpatasviru. Numatoma: Voksilapreviras:↓	
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.).	Sofosbuviro: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 to ↑ 16) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 iki ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį ir sofosbuvirą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
Antibiotikai		
Klaritromicinas/ efavirenzas 500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.).	Klaritromicino: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 iki ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 35) Klaritromicino 14 - hidroksimetabolito: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 iki ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 iki ↑ 69) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 iki ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) Bėrimas pasireiškė 46 % sveikų savanorių, vartojusių efavirenzą ir klaritromiciną.	Šių klaritromicino kiekio plazmoje pokyčių klinikinė reikšmė nežinoma. Galima apsvarstyti alternatyvas klaritromicinui (pvz., azitromicinas). Kitų makrolidų grupės antibiotikų, tokių kaip eritromicinas, vartojimas kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu netirtas.
Klaritromicinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Klaritromicinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifabutinas / efavirenasas (300 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Rifabutino: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 iki ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 iki ↓ 56) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 iki ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Rifabutino paros dozę reikia padidinti 50 %, skiriant jį kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu. Kai rifabutinas skiriamas pagal 2 ar 3 kartų per savaitę schemą kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų padvigubinti rifabutino dozės. Šio dozės koregavimo poveikis klinikai nėra pakankamai ištirtas. Koreguojant dozę reikia atsižvelgti, ar pacientas ją toleruoja ir į virusologinį atsaką (žr. 5.2 skyrių).
Rifabutinas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Rifabutinas/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Rifampicinas/ efavirenasas (600 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Efavirenzo: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 iki ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) (CYP3A4 ir CYP2B6 indukcija)	Kai efavirenasas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis vartojamas su rifampicinu 50 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, papildomos 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenzo dozės ekspozicija gali būti panaši į 600 mg efavirenzo paros dozės be rifampicino ekspoziciją. Šio dozės koregavimo poveikis klinikai nėra pakankamai ištirtas. Koreguojant dozę reikia atsižvelgti, ar pacientas ją toleruoja ir į virusologinį atsaką (žr. 5.2 skyrių). Rifampicino dozės koreguoti nerekomenduojama, kai jis skiriamas kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu.
Rifampicinas/ tenofoviro dizoproksilis (600 mg q.d. / 245 mg q.d.).	Rifampicino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicinas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavireno 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Itrakonazolas/ efavirenas 200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Itrakonazolo: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 iki ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 iki ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 iki ↓ 58) (itakonazolo koncentracijos sumažėjimas: CYP3A4 indukcija) Hidroksiittrakonazolo: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 iki ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 iki ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 iki ↓ 60) Efavireno: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Kadangi itrakonazolo dozės vartojant kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu koreguoti nerekomenduojama, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų rinktis alternatyvaus priešgrybelinio gydymo.
Itrakonazolas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Itrakonazolas/ tenofoviro dizoproksilio	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Pozakonazolas/ efavirenas (-/400 mg q.d.).	Pozakonazolo: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G indukcija)	Reikėtų vengti kartu skirti pozakonazolo ir efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio, nebent nauda pacientui yra didesnė nei rizika..
Pozakonazolas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Pozakonazolas/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Vorikonazolas/ efavirenas 200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.).	Vorikonazolas: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavireno: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (konkurencinis oksidacinio metabolizmo slopinimas) Standartinėmis dozėmis efavirenzą kartu su vorikonazolu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).	Kadangi efavirenas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilis yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavireno dozė negali būti pakeista, todėl vorikonazolo kartu su efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu skirti negalima.
Vorikonazolas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Vorikonazolas/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Antimaliariniai preparatai		
Artemeteras/ lumefantrinas/ efavirenzas (20 / 120 mg tabletė, 6 dozės po 4 tabletes, kas 3 paras / 600 mg q.d.).	Artemetero: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihidroartemizinino (aktyvaus metabolito): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrino: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenzo: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kadangi dėl sumažėjusios artemetero, dihidroartemizinino arba lumefantrino koncentracijos gali sumažėti antimaliarinis veiksmingumas, reikia atsargiai kartu skirti efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir artemetero / lumefantrino tabletes.
Artemeteras/ lumefantrinas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Artemeteras/ lumefantrinas/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas ir efavirenzas (250/ 100 mg vienkartinė dozė / 600 mg q.d.).	Atovakvono: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 iki ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 iki ↓ 61) Proguanilo: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 iki ↓ 65) C _{max} : ↔	Reikia vengti kartu vartoti atovakvoną bei proguanilą su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu.
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas / efavirenzas (400 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Karbamazepino: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 iki ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 iki ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 iki ↓ 44) Efavirenzo: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 iki ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 iki ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 iki ↓ 53) (karbamazepino koncentracijos sumažėjimas: CYP3A4 indukcija; efavirenzo koncentracijos sumažėjimas: CYP3A4 ir CYP2B6 indukcija) Tiek efavirenzo, tiek karbamazepino didesnių dozių vartojimas kartu nebuvo tirtas.	Parengti dozavimo rekomendacijas karbamazepino deriniui su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Karbamazepiną vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama. Karbamazepino kiekį plazmoje reikia periodiškai stebėti.
Karbamazepinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Karbamazepinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Fenitoinas, fenobarbitalis ir kiti prieštraukuliniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP izozimų substratai	Sąveika su efavirenzu, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu netirta. Efavirenzą vartojant kartu su fenitoinu, fenobarbitaliu ar kitais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izozimų substratai, yra kiekvieno iš jų koncentracijos plazmoje sumažėjimo arba padidėjimo galimybė.	Kai efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skiriama kartu su prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izozimų substratai, reikia periodiškai stebėti prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentraciją.
Valproinė rūgštis / efavirenzas 250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Kliniškai reikšmingo poveikio efavirenzo farmakokinetikai nėra. Reikia stebėti kaip pacientui kontroliuojami traukuliai.	Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir valproinės rūgšties galima skirti nekoreguojant dozės. Pacientą reikia stebėti dėl traukulių.
Valproinė rūgštis / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Valproinė rūgštis / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium (efavirenzū 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg).
Vigabatrinas / efavirenzū Gabapentinas / efavirenzū	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima, nes vigabatrinas ir gabapentinas visiškai pašalinami nepakitę su šlapimu ir nesitikima, kad jie konkuruotų su efavirenzū dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir šalinimo kelių.	Efavirenzū/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilium ir vigabatriniū arba gabapentiniū galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
Vigabatrinas / emtricitabinas Gabapentinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Vigabatrinas / tenofoviro dizoprosilis Gabapentinas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
ANTIKOAGULIANTAI		
Varfarinas / efavirenzū Acenokumarolis / efavirenzū	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl efavirenzū gali padidėti arba sumažėti varfarino arba acenokumarolio koncentracija plazmoje ir pastarojo poveikis.	Skiriant kartu su efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium gali reikėti koreguoti varfarino arba acenokumarolio dozę.
ANTIDEPRESANTAI		
Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)		
Sertralinas / efavirenzū (50 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Sertralino: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 iki ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 iki ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 iki ↓ 58) Efavirenzū: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 iki ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kai vartojama kartu su efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium, sertralino dozę reikia didinti pagal klinikinį atsaką.
Sertralinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Sertralinas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Paroksetinas / efavirenzū (20 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Paroksetino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenzū: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenzū/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio ir paroksetino gali būti skiriami kartu nekeičiant dozės.
Paroksetinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Paroksetinas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg).
Fluoksetinas / efavirenasas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi fluoksetino ir paroksetino metabolizmo pobūdis panašus, t. y. stipriai slopina CYP2D6, tai ir fluoksetinui tikimasi panašios nedidelės sąveikos.	Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio ir fluoksetino gali būti skiriami kartu nekeičiant dozės.
Fluoksetinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Fluoksetinas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Norepinefrino ir dopamino reabsorbcijos inhibitorius		
Bupropionas / efavirenasas [150 mg vienkartinė dozė (pailginto atpalaidavimo)/600 mg q.d.]	Bupropiono: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 iki ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 47) Hidroksibupropiono: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 iki ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Bupropiono dozę didinti reikia atsižvelgiant į klinikinį atsaką, tačiau didžiausios rekomenduojamos bupropiono dozės negalima viršyti. Efavirenzo dozės koreguoti nereikia.
Bupropionas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Bupropionas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Kalcio kanalų blokatoriai		
Diltiazemas / efavirenasas (240 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Diltiazemo: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 iki ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 iki ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 iki ↓ 75) Dezacetildiltiazemo: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 iki ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 iki ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 iki ↓ 75) N-monodesmetildiltiazemo: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 iki ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) Efavirenzo: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 iki ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 iki ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 iki ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo farmakokinetikos rodmenų padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.	Diltiazemo, vartojamo kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium, dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. diltiazemo Preparato charakteristikų santrauką).
Diltiazemas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzū 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Diltiazemas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Verapamilis, felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Sąveika su efavirenzū, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu netirta. Verapamilis, felodipinas, nifedipinas ir Saveika netirta. nikardipinas Efavirenzū vartojant kartu su kalcio kanalų blokatoriumi, kuris yra fermento CYP3A4 substratas, gali sumažėti kalcio kanalų blokatoriaus koncentracija kraujo plazmoje.	Kartu su efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu, skiriamo kalcio kanalų blokatoriaus dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. kalcio kanalų blokatoriaus Preparato charakteristikų santrauką).
LIPIDŲ KIEKĮ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai		
Atorvastatinas / efavirenzū (10 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Atorvastatino: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 iki ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 iki ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatino: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 iki ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 iki ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatino: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 iki ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 iki ↓ 51) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 iki ↓ 26)	Reikia periodiškai stebėti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti atorvastatino dozę (žr. atorvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Atorvastatinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Atorvastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Pravastatinas / efavirenzū (40 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Pravastatino: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 iki ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 iki ↑ 12)	Reikia periodiškai stebėti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenzū/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti pravastatino dozę (žr. pravastatino preparato charakteristikų santrauką).
Pravastatinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Pravastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium (efavireno 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg).
Simvastatinas / efavirenasas (40 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Simvastatino: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 iki ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 iki ↓ 79) Simvastatino rūgštis: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 iki ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 iki ↓ 58) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 iki ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 iki ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavireno vartojimas kartu su atorvastatinu, pravastatinu ar simvastatinu efavireno AUC ar C _{max} nepaveikė.	Reikia periodiškai stebėti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium gali reikėti koreguoti simvastatino dozę (žr. simvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Simvastatinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Simvastatinas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Rozuvastatinas / efavirenasas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Rozuvastatino daug pašalinama nepakitusio su išmatomis, todėl sąveikos su efavirenzu nesitikima.	
Rozuvastatinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio ir rosuvastatino galima vartoti kartu nekeičiant dozes.
Rozuvastatinas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Geriamieji: Etinilestradiolis + norgestimatas ir efavirenasas (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.).	Etinilestradiolio: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 iki ↓ 25) Norelgestromino (aktyvaus metabolito): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 iki ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 iki ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 iki ↓ 85) Levonorgestrelis (aktyvaus metabolito): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 iki ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 iki ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 iki ↓ 90) (metabolizmo indukcija) Efavireno: kliniškai reikšmingos sąveikos nėra. Šio poveikio klinikinė reikšmė nežinoma.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti ir patikimą barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Etinilestradiolis / tenofoviro dizoproksilis (–/245 mg kartą per parą)	Etinilestradiolio: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimatas/ etinilestradiolis / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Injekciniai: Depomedroksiprogesterono acetatas (DMPA) / efavirenzas (150 mg vienkartinė dozė į.r. DMPA)	3 mėnesių trukmės vaistinių preparatų sąveikos tyrime nebuvo nustatyta reikšmingų MPA farmakokinetikos rodiklių skirtumų tiriamosioms, kurios gavo antivirusinį gydymą efavirenzu, palyginus su tiriamosiomis, kurios negavo tokio gydymo. Panašius rezultatus gavo ir kiti tyrėjai, nors antrame tyrime MPA koncentracija plazmoje buvo labiau kintanti. Abiejuose tyrimuose tiriamųjų, kurioms buvo skiriamas efavirenzas ir DMPA, progesterono koncentracija plazmoje išliko nedidelė ir derėjo su ovuliacijos slopinimu.	Dėl nepakankamos informacijos kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
DMPA/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
DMPA / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Implantai: Etonogestrelis / efavirenzas	Tikėtina, kad etonogestrelio ekspozicija sumažėja (CYP3A4 indukcija). Vaistui patekus į rinką, buvo pavienių pranešimų apie nepakankamą kontracepciją etonogestreliu pacientėms, gydytoms efavirenzu.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti ir patikimą barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
Etonogestrelis / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Etonogestrelis / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg).
IMUNOSUPRESANTAI		
CYP3A4 metabolizuojami imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimas, sirolimas) / efavirensas	Sąveikos tyrimų neatlikta. ↓ tikėtina imunosupresanto ekspozicija (CYP3A4 indukcija). Nesitikima, kad imunosupresantai veiktų efavirenzo ekspoziciją.	Gali reikėti koreguoti imunosupresanto dozę. Rekomenduojama atidžiai stebėti imunosupresanto koncentraciją ne trumpiau kaip dvi savaites (kol pasiekama stabili koncentracija), kai pradedamas arba nutraukiamas gydymas efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium.
Takrolimuzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoprosilis (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimuzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviro dizoprosilis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDAI		
Metadonas / efavirensas (35 –100 mg q.d./ 600 mg q.d.).	Metadono: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 iki ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 iki ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo ŽIV infekuoti intraveninių narkotikų vartotojai, efavirenzo vartojimas kartu su metadonu sąlygojo sumažėjusią metadono koncentraciją plazmoje ir abstinenciją dėl opiatų nutraukimo. Metadono dozė buvo padidinta vidutiniškai 22 %, kad sušvelnintų abstinencijos simptomus.	Reikia vengti vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosilium dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
Metadonas / tenofoviro dizoprosilis (40 –110 mg q.d./ 245 mg q.d.).	Metadono: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadonas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Buprenorfinas / naloksonas / efavirenzas	Buprenorfino: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfino: AUC: ↓ 71 % Efavirenzo: Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Nepaisant buprenorfino ekspozicijos sumažėjimo, nei vienam iš pacientų nepasireiškė nutraukimo simptomų. Skiriant kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu, gali nereikėti koreguoti buprenorfino dozės.
Buprenorfinas / naloksonas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Buprenorfinas / naloksonas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

¹ Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

Su kitais vaistiniais preparatais atlikti klinikiniai tyrimai

Kai efavirenzas buvo vartojamas kartu su azitromicinu, cetirizinu, fozamprenaviru / ritonaviru, lorazepamu, zidovudinu, aliuminio ir magnio hidroksidais antacidiniais preparatais, famotidinu ar flukonazolu, kliniškai reikšminga farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Efavirenzo ir azolo grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, tokių kaip ketokonazolas, sąveikos galimybė netirta.

Kai emtricitabinas buvo vartojamas kartu su stavudinu, zidovudinu ar famcikloviru, kliniškai reikšmingos sąveikos nebuvo. Kai tenofoviro dizoproksilis buvo skiriamas kartu su emtricitabinu ar ribavirinu, reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys (žr. žemiau ir 5.3 skyrių)

Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį vartojančios moterys turi vengti nėštumo. Prieš pradėdant vartoti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį vaisingo amžiaus moterys turi pasitikrinti dėl nėštumo.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymosi efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu metu visada reikia naudoti barjerines kontracepcijos priemones kartu su kitais kontracepcijos metodais (pavyzdžiui, geriamaisiais ar kitais hormoniniais kontraceptikais, žr. 4.5 skyrių). Kadangi efavirenzo pusinis laikas yra ilgas, rekomenduojama naudoti atitinkamas kontracepcijos priemones 12 savaičių po gydymo efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu nutraukimo.

Nėštumas

Efavirenzas. Retrospektyviniuose pranešimuose buvo septyni atvejai apie radinius, susijusius su nervinio vamzdelio defektais, įskaitant meningomielocelę, visoms motinoms, kurioms pirmąjį trimestrą buvo taikytas gydymas, kurio sudėtyje buvo efavirenzo (išskyrus fiksuotos dozės sudėtinės tabletės su efavirenzu). Pranešta apie du papildomus atvejus (1 prospektyvinį ir 1 retrospektyvinį), įskaitant reiškinius, susijusius su nervinio vamzdelio defektais, vartojant fiksuotos dozės sudėtinę tabletę, kurios sudėtyje buvo efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio. Šių įvykių priežastinis ryšys su efavirenzo vartojimu nebuvo nustatytas ir bendras nėščių moterų skaičius, kurios buvo gydytos efavirenzu, nežinomas. Kadangi nervinio vamzdelio defektai atsiranda per pirmąsias 4 vaisiaus vystymosi savaites (kuomet užsidaro nervinis vamzdelis), šis galimas pavojus aktualus moterims, kurios pirmąjį nėštumo trimestrą buvo gydomos efavirenzu.

Iki 2013 m. liepos mėn. antiretrovirusinis nėštumo registras (APR) gavo prospektyvinių pranešimų apie 904 nėštumus, kurių pirmojo trimestro metu buvo paskirtas gydymas efavirenzu ir 766 kurių baigėsi gyvo naujagimio gimimu. Pranešama, kad vienam vaikui buvo nervinio vamzdelio defektas, o kitų apsigimimų dažnis ir pobūdis buvo panašūs į vaikų, paveiktų gydymo, kurio metu nebuvo vartotas efavirenzas bei kontrolinės ŽIV neigiamos grupės vaikų. Nervinio vamzdelio defektai bendrojoje populiacijoje svyruoja nuo 0,5 iki 1 atvejo 1000 gyvų gimdymų.

Sklaidos ydos buvo nustatytos efavirenzu gydytų beždžionių vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis. Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėštumų baigėjų) nerodo emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu efavirenzos / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartoti negalima, nebent dėl moters klinikinės būklės būtinas gydymas efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu.

Žindymas

Nustatyta, kad efavirenzos, emtricitabino ir tenofoviro išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie efavirenzos, emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams/kūdikiams. Negalima atmesti pavojaus kūdikiams. Todėl efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio negalima vartoti žindymo metu.

Bendra taisyklė – rekomendacija ŽIV infekuotoms motinoms nežindyti kūdikio, siekiant išvengti jam perdavimo ŽIV.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio poveikį žmonėms. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė efavirenzos, emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio žalingo poveikio vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto taikant gydymą efavirenzu, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu pastebėtas svaigulys. Be to, efavirenzas gali pabloginti dėmesingumą ir (arba) sukelti mieguistumą. Pacientus reikia įspėti, kad, jeigu pasireikš šie požymiai, jie turi vengti galimai pavojingų užduočių, tokių kaip vairavimas ar mechanizmų valdymas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Efavirenzos, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys buvo tiriamas su 460 pacientų skiriant arba fiksuotos dozės sudėtinę efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio tabletę (tyrimas AI266073), arba atskirų komponentų preparatus (tyrimas GS-01-934). Nepageidaujamos reakcijos bendrai buvo tokios pat, kaip ir ankstesniuose tyrimuose su atskirais komponentais. Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios galimai arba tikėtina buvo susijusios su efavirenzos/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio vartojimu pacientams, gydytiems iki 48 savaičių tyrime AI266073, buvo psichikos sutrikimai (16 %), nervų sistemos sutrikimai (13 %), ir virškinimo trakto sutrikimai (7 %).

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, pvz., Stevens-Johnson sindromą ir daugybines eritemas, neuropsichines nepageidaujamas reakcijas (pvz., sunkią depresiją, nusižudymą, į psichozę panašius priepuolius); sunkius kepenų funkcijos sutrikimus, pankreatitą ir laktatacidozę (kartais mirtiną).

Taip pat gauta pranešimų apie inkstų pažeidimą, inkstų nepakankamumą ir nedažnai pasireiškiančią proksimalinę inkstų tubulopatiją (įskaitant Fanconi sindromą), kartais sąlygojančią kaulų pakenkimą

(nedažnai privedantį prie lūžių). Reikia stebėti pacientų, vartojančių efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį, inkstų funkcionavimą (žr. 4.4 skyrių).

Nutraukus gydymą efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV ir HBV, gali smarkiai paūmėti hepatitas (žr. 4.4 skyrių).

Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį skiriant su maistu gali padidėti efavirenzo ekspozicija ir dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikiuose tyrimuose ir po to, kai efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoprosilis ir minėtos veikliosios medžiagos pateko į rinką, kurias sukėlė kiekviena iš veikliųjų efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio medžiagų, vartotų sudėtiniam antiretrovirusiniam gydymui, išvardintos žemiau 2 lentelėje pagal organų sistemų klases, dažnį ir efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio komponentą (-us), su kuriuo (-iais) siejamos nepageidaujamos reakcijos. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\leq 1/10$), dažnas (nuo $\leq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\leq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) ar retas (nuo $\leq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$).

Nepageidaujamos reakcijos, siejamos su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio vartojimu: tyrimo AI266073 (per 48 savaites; n = 203) metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios tikriausiai ar galimai buvo susijusios vienu iš efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio komponentų, buvo šios:

- Dažnos: – anoreksija
- Nedažnos: – burnos sausumas
– nerišli kalba
– padidėjęs apetitas
– sumažėjęs lytinis potraukis
– mialgija

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoprosiliu, išvardytos pagal efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio komponentą (-us), kuriam (-iems) šios reakcijos priskirtinos.

	Efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoprosilis		
	Efavirenas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoprosilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>			
Dažnas		neutropenija	
Nedažnas		anemija ¹	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>			
Dažnas		alerginės reakcijos	
Nedažnas	padidėjęs jautrumas		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>			
Labai dažnas			hipofosfatemija ²
Dažnas	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažnas	hipercholesterolemija ³		hipokalemija ²
Retas			pieno rūgšties acidozė

	Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis		
	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Psichikos sutrikimai:</i>			
Dažnas	depresija (1,6 % sunki) ³ , nerimas ³ , nenormalūs sapnai ³ , nemiga ³	nenormalūs sapnai, nemiga	
Nedažnas	bandymas nusižudyti ³ , mintys apie savižudybę ³ , psichoze ³ , manija ³ , paranoja ³ , haliucinacijos ³ , euforinė nuotaika ³ , nuotaikų labilumas ³ , sumišimo būklė ³ , agresija ³ , katatonija ³		
Retas	įvykusi savižudybė ^{3,4} , klijedėsiai ^{3,4} , neurozė ^{3,4}		
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>			
Labai dažnas		galvos skausmas	galvos svaigimas
Dažnas	Smegenėlių koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai ³ , mieguistumas (2,0 %) ³ , galvos skausmas (5,7 %) ³ , dėmesio sutrikimas (3,6 %) ³ , galvos svaigimas (8,5 %) ³	galvos svaigimas	galvos skausmas
Nedažnas	traukuliai ³ , amnezija ³ , nenormalus mąstymas ³ , ataksija ³ , nenormali koordinacija ³ , sujaudinimas ³ , tremoras		
<i>Akių sutrikimai:</i>			
Nedažnas	neryškus matymas		
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai:</i>			
Nedažnas	spengimas ausyse, galvos sukimasis (vertigo)		
<i>Kraujagyslių sutrikimai:</i>			
Nedažnas	veido paraudimas;		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>			
Labai dažnas		viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažnas	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas	padidėjęs amilazės kiekis, įskaitant padidėjusį kasos amilazės kiekį, padidėjęs serumo lipazės kiekis, vėmimas, pilvo skausmas, nevirškinimas	pilvo skausmas, tempimas pilve, pilvo pūtimas
Nedažnas	pankreatitas		pankreatitas

Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis			
	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai:</i>			
Dažnas	padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, padidėjęs gama-glutamilttransferazės (GGT) aktyvumas	padidėjęs AST aktyvumas serume ir (arba) padidėjęs ALT aktyvumas serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių aktyvumas
Nedažnas	ūminis hepatitas		
Retas	kepenų nepakankamumas ^{3,4}		kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>			
Labai dažnas	išbėrimas (vidutinis – sunkus, 11,6 %; visų laipsnių, 18 %) ³		išbėrimas
Dažnas	niežulys	pūslelinis ir pūslinis išbėrimas, pūlinis bėrimas, makulopapulinis išbėrimas, išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (padidėjusi pigmentacija) ¹	
Nedažnas	Stevens- Johnson sindromas, daugiaformė eritema ³ , sunkus išbėrimas (< 1 %)	angioedema ⁴	
Retas	fotoalerginis dermatitas		angioedema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>			
Labai dažnas		padidėjęs kreatinkinazės kiekis	
Nedažnas			rabdomiolizė ² , raumenų silpnumas ²
Retas			osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir nedažnai įtakojanti lūžius) ^{2,4} , miopatija ²

Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis			
	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>			
Nedažnas			padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą
Retas			inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi kanalėlių nekrozė, nefritas (įskaitant ūminį intersticinį nefritą) ⁴ , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai:</i>			
Nedažnas	ginekomastija		
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>			
Labai dažnas			bendras silpnumas
Dažnas	nuovargis	skausmas, bendras silpnumas	

¹ Emtricitabiną skiriant pediatrijoms pacientams dažnai buvo stebėta anemija ir labai dažnai odos spalvos pakitimai (padidinta pigmentacija).

² Ši nepageidaujama reakcija gali atsirasti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Tai nebūtinai susiję su tenofoviro dizoproksiliu, jei nėra minėtos tubulopatijos.

³ Smulkiau žr. 4.8 skyrių Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas.

⁴ Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta vykdant efavirenzos, emtricitabino arba tenofoviro dizoproksilio priežiūrą jiems patekus į rinką. Dažnis buvo apskaičiuotas statistiniu skaičiavimu, pagrįstu bendru pacientų, gydytų efavirenzu klinikiniuose tyrimuose (n = 3 969) skaičiumi ar vartojusių emtricitabino randomizuotuose kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (n = 1 563), ar vartojusių tenofoviro dizoproksilio randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose ir išplėstoje informacijos rinkimo programoje (n = 7 319) skaičiumi.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Išbėrimas. Klinikiniuose efavirenzos tyrimuose dažniausiai pastebėtas lengvas ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsirado per pirmąsias dvi gydymo efavirenzu savaites. Daugumai pacientų jis išnyko per vieną mėnesį toliau vartojant efavirenzą. Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį galima vėl pradėti vartoti, jeigu jo buvo nebevertinama dėl išbėrimo. Vėl pradėjus gerti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį, rekomenduojama vartoti tinkamą antihistamininį vaistą ir (arba) kortikosteroidą.

Psichikos simptomai. Pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika yra didesnė. Jos išvardytos 2 lentelės efavirenzos stulpelyje.

Nervų sistemos simptomai. Nervų sistemos sutrikimo simptomai dažnai pasireiškia dėl efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio sudėtyje esančio efavirenzos. Efavirenzos klinikiniuose kontroliuojamuose tyrimuose nervų sistemos simptomus (nuo vidutinių iki sunkių) patyrė 19 % (sunkius 2 %) pacientų. 2 % pacientų nutraukė gydymą dėl šių simptomų. Simptomai dažniausiai prasideda per pirmąsias dvi gydymo paras ir paprastai po pirmųjų 2-4 savaičių išnyksta. Jie gali pasireikšti dažniau, kai efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio vartojama valgant, galimai dėl padidėjusios efavirenzos koncentracijos kraujo plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Vaisto vartojimas prieš miegą pagerina šių simptomų toleravimą (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų nepakankamumas dėl efavirenzo. Vaistui patekus į rinką gauta keletas pranešimų apie kepenų nepakankamumą, įskaitant ir tiems pacientams, kurie prieš tai nesirgo kepenų liga ir neturėjo žinomų rizikos faktorių. Kepenų nepakankamumas kai kuriais atvejais pasižymėjo žaibiška eiga ir privedė prie kepenų transplantacijos ar mirties.

Sutrikusi inkstų funkcija. Kadangi efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis gali sukelti inkstų pažeidimą, rekomenduojama stebėti inkstų funkcionavimą (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyrių „Saugumo savybių santrauka“). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensa sumažėjimas visiškai nepaėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistinius preparatus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktacidozė. Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, nustatyta laktacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga (CPT, C klasės) (žr. 4.3 skyrių) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika. *Metabolizmo rodmenys:* Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems SARG pradžioje yra labai nuslopintas imunitetas, asimptominė ar likusi oportunistinė infekcija gali sukelti sunkią uždegiminę reakciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė. Pastebėti kaulų nekrozės atvejai, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga arba ilgai gavusiems SARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nėra pakankamai duomenų apie vartojimą vaikams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims), todėl vartoti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį vaikams nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kitų specialių grupių pacientai

Senyvi žmonės. Efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis nebuvo tirtas su pacientais, vyresniais kaip 65 metų. Senyviems pacientams labiau tikėtina sumažėjusi kepenų ar inkstų funkcija, todėl gydyti senyvus pacientus efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Kadangi tenofoviro dizoproksilis gali daryti toksinį poveikį inkstams, rekomenduojama atidžiai sekti inkstų funkcionavimą pacientams, gydomiems efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV ar HCV infekuoti pacientai. Tik nedidelis skaičius pacientų buvo infekuoti HBV (n = 13) arba HCV (n = 26) tyrime GS-01-934. Nepageidaujamų efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio reakcijų pobūdis pacientams, kartu infekuotiems ir ŽIV / HBV arba ŽIV / HCV buvo panašus į tik ŽIV infekuotų pacientų. Vis dėlto tikėtina, kad šių pacientų populiacijoje AST ir ALT kiekio padidėjimas pasireiškia dažniau nei bendrojoje ŽIV infekuotų pacientų populiacijoje.

Hepatito paūmėjimas nutraukus gydymą. ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kartu infekuotiems HBV, nutraukus gydymą gali atsirasti klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kai kurie pacientai, atsitiktinai pavartoję efavirenzo po 600 mg du kartus per parą, pranešė, kad padaugėjo nervų sistemos sutrikimo simptomų. Vienam pacientui buvo nevalingi raumenų susitraukimai.

Perdozavimo atveju būtina stebėti pacientą, ar neatsiras toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių), ir, jei reikia, taikyti standartinį palaikomąjį gydymą.

Neabsorbuotam efavirenzui pašalinti galima vartoti aktyvintosios anglies. Perdozavus specifinio efavirenzo priešnuodžio nėra. Efavirenas stipriai jungiasi su baltymais, todėl netikėtina, kad dializės metu iš kraujo pašalinis reikšmingas jo kiekis.

Taikant hemodializę galima pašalinti iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofovirus gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai, ATC kodas –J05AR06.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Efavirenas yra ŽIV-1 NNATI. Jis nekonkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (toliau – AT) ir reikšmingai neslopina žmogaus imunodeficito viruso-2 (ŽIV-2) AT ar ląstelių dezoksiribonukleino rūgščių (toliau – DNR) polimerazių (alfa, beta, gama ir delta). Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofoviro dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenozino monofosfato analogas.

Emtricitabinas ir tenofovirus ląstelių fermentų fosforilina iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofovirus gali būti visiškai fosforilinti. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinės sintezė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir nesukelia toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Širdies elektrofiziologija

Efavirenzo poveikis QTc intervalui vertintas atviro, pozityviai ir placebo kontroliuoto vienos fiksuotos sekos 3 periodų, 3 gydymo būdų kryžminio QT tyrimo metu. Jame dalyvavo 58 sveiki tiriamieji, turėję CYP2B6 polimorfizmą. Efavirenzo vidutinė C_{max} CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems, 14 dienų vartojusiems efavirenzo po 600 mg per parą, buvo 2,25 karto didesnė negu CYP2B6 *1/*1 genotipo. Nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp efavirenzo koncentracijos ir QTc intervalo pailgėjimo. Remiantis efavirenzo koncentracijos ir QTc trukmės ryšiu, CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems, 14 dienų vartojusiems efavirenzo po 600 mg per parą, vidutinis QTc pailgėjimas yra 8,7 msek., o jo 90 % pasikliautojo intervalo viršutinė riba – 11,3 msek. (žr. 4.5 skyrių).

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Parodytas efavireno antivirusinis aktyvumas prieš daugumą dangalo neturinčių B izoliatų (A, AE, AG, C, D, F, G, J ir N potipių), bet jo antivirusinis aktyvumas prieš O grupės virusus buvo mažesnis. Emtricitabinas parodė antivirusinį aktyvumą prieš ŽIV-1 dangalus A, B, C, D, E, F ir G. Tenofoviras parodė antivirusinį aktyvumą prieš ŽIV-1 dangalus A, B, C, D, E, F, G ir O. Tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras parodė padermei specifinį aktyvumą prieš ŽIV-2 ir antivirusinį aktyvumą prieš HBV.

Derinių tyrimuose, kuriuose *in vitro* buvo vertintas efavireno kartu su emtricitabinu, efavireno kartu su tenofoviru bei emtricitabino kartu su tenofoviru bendras antivirusinis aktyvumas, buvo stebėtas papildomas sinergistinis poveikis.

Atsparumas

Atsparumas efavireno gali būti išvestas *in vitro* ir gautas pakeitus vieną ar keletą aminorūgščių ŽIV-1 AT, tarp jų pakaitai L100I, V108I, V179D ir Y181C. K103N buvo dažniausias AT pakaitas, stebėtas virusų izoliatuose, gautuose iš pacientų, kuriems klinikinių efavireno tyrimų metu pasireiškė virusų kiekio atkrytis. Be to, stebėti AT pakaitai 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ar 225 padėtyse, tačiau rečiau ir dažnai tik kartu su K103N. Kryžminis atsparumas efavireno, nevirapinui ir delavirdinui *in vitro* rodo, kad dėl K103N pakaito išnyksta jautrumas visiems trims NNATI.

Kryžminio atsparumo tarp efavireno ir NRTI galimybė yra maža, nes yra skirtingos prisijungimo prie viruso vietos ir skirtingi veikimo mechanizmai. Kryžminio atsparumo tarp efavireno ir PI galimybė yra maža, nes jie veikia skirtingus fermentus.

Rezistentiškumas emtricitabinui ar tenofovro dizoprosiliumi nustatytas *in vitro* ir kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, o jis emtricitabinui išsivysto dėl M184V ar M184I mutacijos, o tenofovro dizoprosiliumi dėl K65R pakaito AT. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija buvo kryžmiškai atsparūs lamivudinui, tačiau išliko jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovro dizoprosiliumi ir zidovudinui. K65R mutaciją taip pat gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, ji sąlygoja sumažėjusį jautrumą šiems vaistiniams preparatams bei lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovro dizoprosiliumi. Tenofovro dizoprosilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Tiek K65R, tiek M184V/I mutacijos išlieka visiškai jautrios efavireno. Be to, tenofovro dizoprosilis selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštineje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovro dizoprosiliumi.

Pacientų, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusias mutacijas (TAM), iš kurių viena buvo arba M41L, arba L210W pakaitas AT, jautrumas tenofovro dizoprosiliumi buvo sumažėjęs.

Atsparumas in vivo (antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams). 144 savaičių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klininiame tyrime (GS-01-934), kuriame antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams buvo skiriamas efavirenas, emtricitabinas ir tenofovro dizoprosilis kaip atskiri vaistiniai preparatai (arba kaip efavireno ir fiksuotos emtricitabino ir tenofovro dizoprosilio kombinacijos nuo 96 iki 144 savaitės), genotipavimas buvo atliktas su plazmos ŽIV-1 izoliatais, gautais iš visų pacientų, kuriems 144-ąją savaitę buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis > 400 kopijų/ml arba kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą, (žr. „Klinikinė patirtis“). 144 savaitę:

- mutacija M184V/I išsivystė 2 iš 19 (10,5 %) tirtų pacientų izoliatų efavireno + emtricitabino + tenofovro dizoprosilio grupės ir 10 iš 29 (34,5 %) tirtų pacientų efavireno + lamivudino ir zidovudino grupėje (p dydis < 0,05, Fisherio tiksliojo testo lyginant emtricitabino + tenofovro dizoprosilio grupę su lamivudino ir zidovudino grupe visiems pacientams).
- Tarp tirtų virusų K65R arba K70E mutacijų neatsirado.
- Genotipinis atsparumas efavireno, daugiausia dėl K103N mutacijos, išsivystė virusams, kurie buvo gauti: 13 iš 19 (68 %) pacientų efavireno, emtricitabino ir tenofovro dizoprosilio grupėje ir 21 iš 29 (72 %) pacientų efavireno, lamivudino ir zidovudino grupėje. Atsparumą lemiančių mutacijų santrauka pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. Atsparumo vystymasis klinikiniame tyrime GS-01-934 iki 144-osios savaitės

	Efavirenzas + emtricitabinas + tenofoviro dizoproksilis (N = 244)		Efavirenzas + lamivudinas/ zidovudinas (N = 243)	
Atsparumo analizė 144-ąją savaitę		19		31
Gydymo metu rasti genotipai	19	(100 %)	29	(100 %)
Atsparumas efavirenzui ¹	13	(68 %)	21	
K103N	8	(42 %)	18*	(72 %)
K101E	3	(16 %)	3	(62 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(10 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(14 %)
V108I	1	(5 %)	1	(7 %)
P225H	0	(68 %)	2	(3 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7 %)

* p-dydis < 0,05, Fisher's Exact testu palyginus efavirenzos + emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio grupės visus pacientus su efavirenzos + lamivudino/zidovudino grupės visais pacientais.

¹ kitos atsparumą efavirenzui nulemiančio mutacijos buvo A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) ir M230L (n = 1).

² Su timidino analogais susijusios mutacijos buvo D67N (n = 1) ir K70R (n = 1).

Tyrimo GS-01-934 atviroje pratęstoje fazėje, kurioje pacientai gavo efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio nevalgę, pastebėti 3 papildomi atsparumo atvejai. Visi 3 tiriamieji gavo fiksuotą dozių lamivudino ir zidovudino (Combivir) bei efavirenzos derinį 144 savaites, o po to jiems pradėtas duoti efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilis. 240 savaitę (96 savaites vartojant efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį) ir 204 savaitę (60 savaitę vartojant efavirenzą/emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilį) dviem pacientams, kuriems buvo patvirtintas virusologinis atkrytis, išsivystė su atsparumu NNATI susiję efavirenzos pakaitai, įskaitant K103N, V106V/I/M ir Y188Y/C atvirkštinės transkriptazės pakaitus. Trečiasis tiriamasis jau pereidamas į efavirenzos/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio pratęstą fazę turėjo su atsparumu NNATI susijusius efavirenzos pakaitus bei M184V su atsparumu atvirkštinei transkriptazei susijusį emtricitabino pakaitą ir jam pasireiškė silpnėsnis nei optimalus virusologinis atsakas, o 180 savaitę (36 savaites vartojant efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį) išsivystė K65K/R, S68N bei K70K/E su atsparumu NATI susiję pakaitai.

Papildoma informacija apie atsparumą šiems vaistiniams preparatams *in vivo* žr. kiekvienos sudedamosios dalies Preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

144 savaitių trukmės atviraime atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime (GS-01-934) anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai gavo arba vieną kartą per parą efavirenzos, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozę, arba fiksuotą lamivudino ir zidovudino derinį (Combivir) du kartus per parą ir efavirenzą vieną kartą per parą (žr. šio vaistinio preparato Preparato charakteristikų santrauką). Pacientams, kurie pabaigė 144 savaitių trukmės gydymą bet kurioje tyrimo GS-01-934 atšakoje, buvo suteikta galimybė tęsti gydymą atviroje pratęstoje efavirenzos emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio, vartojamo nevalgus, tyrimo fazėje. Duomenys yra gauti iš 286 pacientų, kurie pakeitė gydymą į efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį: 160 anksčiau vartojo efavirenzą, emtricitabiną ir tenofoviro dizoproksilį, o 126 anksčiau vartojo zidovudiną ir efavirenzą. Abiejų pradinio gydymo grupių pacientams, tyrimo atviroje pratęstoje fazėje gavusių efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį, išsilaikė intensyvus virusologinis slopinimas. 82 % pacientų ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje išliko < 50 kopijų/ml, o 85 % pacientų —< 400 kopijų/ml

po 96 gydymo savaičių (visų į tyrimą įtrauktų pacientų analizė (angl. intention to treat analysis, ITT), trūkstamas = nepakankamas).

Tyrimas AI266073 buvo 48 savaičių trukmės atviras atsitiktinių imčių kliniškinis ŽIV infekuotų pacientų tyrimas, kuriame lygintas efavireno/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio veiksmingumas su antiretrovirusiniu gydymu, susidedančiu iš bent dviejų nukleozidų ar nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) su proteazių inhibitoriumi arba nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, bet ne su deriniu, kuriame yra visos efavireno/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio veikliosios medžiagos (efavirenas, emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis). Efavireno/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio buvo vartojama nevalgius (žr. 4.2 skyrių). Pacientai niekada ankstesnio antiretrovirusinio gydymo metu nebuvo patyrę virusologinio gydymo neveiksmingumo, neturėjo žinomų ŽIV-1 mutacijų, kurios suteikia atsparumą kuriai nors iš trijų efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio sudedamųjų dalių bei pacientams mažiausiai tris mėnesius prieš pradėdant tyrimą buvo virusologinis slopinimas. Pacientams gydymas buvo arba pakeistas į efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį (N = 203) arba jie toliau tęsė ankstesnį antiretrovirusinį gydymą (n = 97). 48 savaičių duomenys rodo, kad pacientams, kuriems gydymas atsitiktinės atrankos būdu buvo pakeistas į efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį, išliko didelis, panašus į sukeltą ankstesnio gydymo, virusologinis slopinimas (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. 48 savaičių veiksmingumo duomenys, gauti kliniškiu tyrimu AI266073, kurio metu efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skirta pacientams, kuriems yra sudėtinio antiretrovirusinio gydymo sukeltas virusologinis slopinimas

	Gydomoji grupė		
Vertinamoji baigtis	Efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis (N = 203) n/N (%)	Toliau tęsė ankstesnį gydymą (N = 97) n/N (%)	Skirtumas tarp efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir ankstesnio gydymo režimo (95 % PI)
	pacientai, turintys < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (nuo - 7,7 % iki 25,6 %)
M = atmetas	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (nuo -2,3 % iki 6,7 %)
M = nepakankamas	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (nuo -7,0 % iki 9,3 %)
Modifikuotas LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (nuo -8,3 % iki 2,7 %)
	pacientai, turintys < 200 ŽIV-1 RNR kopijų/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9%	- 0,5 % (nuo - 3,2 % iki 2,2 %)
M = atmetas	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (nuo - 2,4 % iki 4,2 %)
M = nepakankamas	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	- 0,5 % (nuo - 7,6% iki 7,9 %)

PVR (KM): Grynas virusologinis atsakas, įvertintas Kaplan Meier (KM) metodu

M: Trūkstamas

Modifikuotas LOCF: post-hoc analizė, kai pacientai, kuriems nepasireiškė virologinis atsakas arba kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, buvo laikomi nesėkmingai gydytais. Kitiems iš tyrimo pasitraukusiems pacientams taikytas LOCF (paskutinio atlikto stebėjimo) metodas.

Dvi stratifikuotas grupes išanalizavus atskirai, atsako dažnis pacientams, anksčiau gydytiems proteazės inhibitoriais, buvo mažesnis vietoje ankstesnių vaistų paskui vartojus efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį [PVR (jautrumo analizė) 92,4 % efavireno/emtricitabino/tenofoviro dizoproksiliui ir 94,0 % SBR grupės pacientams; skirtumas (95 % pasikliautinis intervalas) -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Ankstesnėje NNATI stratifikuotoje grupėje atsako dažnis efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio grupės pacientams buvo 98,9 %, SBR -97,4 %, skirtumas (95 % PI) 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Panaši tendencija buvo stebima išanalizavus retrospektyvinio kohortinio tyrimo pogrupį, sudarytą iš gydymą gavusių pacientų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija tyrimo pradžioje buvo < 75 kopijos/ml (surinkti 20 mėn. trukmės duomenys, žiūrėti 5 lentelę).

5 lentelė. Grynojo virusologinio atsako palaikymas (Kaplan Mejerio proc. (standartinė paklaida) [95 % PI]) po 48 savaičių laikotarpio gydymą gavusiems pacientams, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija tyrimo pradžioje buvo < 75 kopijos/ml ir kuriems ankstesnis gydymas buvo pakeistas į gydymą efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu; duomenys pateikti pagal ankstesniojo antiretrovirusinio gydymo tipą („Kaiser Permanente“ pacientų duomenų bazė)

Ankstesnis gydymas veikliosiomis efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio medžiagomis (N = 299)	Ankstesnis gydymas NNATI grupės preparatais (N = 104)	Ankstesnis gydymas PI grupės preparatais (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%

Klinikinių efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio tyrimų su dar negydytais arba stipriai gydytais pacientais duomenų kol kas nėra.

Klinikinės efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skyrimo patirties nėra pacientams, kuriems taikant pirmaeilį antiretrovirusinį gydymą arba gydant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinais preparatais yra nepakankamas virusologinis slopinimas.

Pacientai, koinfekuoti ŽIV kartu su HBV

Ribota klinikinė patirtis su pacientais, infekuotais ŽIV kartu su HBV, rodo, kad, skiriant emtricitabiną arba tenofoviro dizoproksilį sudėtiniam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, taip pat sumažėja HBV DNR (3 log₁₀ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log₁₀ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų nebuvo nustatytas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atskiros efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmacinės formos buvo naudojamos skirtingiems ŽIV infekuotiems pacientams, norint nustatyti efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetiką. Vienos efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas trims kartu vartojamiems preparatams (vienai efavirenzo 600 mg plėvele dengtai tabletei, vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtai tabletei, atitinkančiai 300 mg tenofoviro dizoproksilio) buvo ištirtas klinikiniame tyrime GS-US-177-0105 nevalgiusiems sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę dozę (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Klinikiniu tyrimu GS-US-177-0105 gautų farmakokinetikos duomenų santrauka

Parametrai	Efavirenasas (n = 45)			Emtricitabinas (n = 45)			Tenofoviro dizoprosilis (n = 45)		
	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90% PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90% PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90% PI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_½ (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)	

Bandinys: vienkartinė fiksuotos dozės sudėtinė tabletė, išgerta nevalgius.

Standartas: vienkartinė dozė, susidedanti iš 600 mg efavireno tabletės, 200 mg emtricitabino kapsulės ir 300 mg tenofoviro dizoprosilio tabletės, pavartota nevalgius.

Bandinio ir standarto parametrų vertės yra vidutinės (kintamumo koeficientas %).

GMR (geometric least-squares mean ratio) –geometrinis mažiausių kvadratų vidurkių koeficientas

Absorbcija

ŽIV infekuotiems pacientams didžiausia efavireno koncentracija plazmoje buvo pasiekta po 5 valandų, pusiausvyrinė koncentracija pasiekta 6-ąją –7-ąją parą. 35 pacientų, vartojusių 600 mg efavireno vieną kartą per parą, pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją C_{max} buvo 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [vidurkis ± standartinis nuokrypis (SN) (variacijos koeficientas (% VK))] C_{min.} –5,6 ± 3,2 μM (57 %), ir AUC –184 ± 73 μM·val. (40 %).

Emtricitabinas yra greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1-2 valandų po dozės pavartojimo. 20 ŽIV infekuotų pacientų išgėrus kartotines emtricitabino dozes, per visą 24 valandų dozavimo intervalą pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją C_{max} buvo 1,8 ± 0,7 μg/ml (vidurkis ± SN) (39 % VK), C_{min.} buvo 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %), o AUC buvo 10,0 ± 3,1 μg·val./ml (31 %).

ŽIV-1 infekuotiems nevalgiusiems pacientams išgėrus vienkartinę 245 mg tenofoviro dizoprosilio dozę, maksimali tenofoviro koncentracija buvo pasiekta per vieną valandą, o C_{max} ir AUC (vidurkis ± S.N.) (% VK) vertės atitinkamai buvo 296 ± 90 ng/ml (30 %) ir 2 287 ± 685 ng·val/ml (30 %). Nevalgiusiems pacientams išgėrus tenofoviro dizoprosilio, tenofoviro biologinis prieinamumas buvo maždaug 25 %.

Maisto poveikis

Efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio vartojimas valgio metu netirtas.

Vartojant efavireno kapsules su labai riebiu maistu vidutinis efavireno AUC padidėjo 28 %, o C_{max} 79 %, lyginant su vartojimu nevalgius. Vartojant tenofoviro dizoprosilį ir emtricitabiną kartu arba su labai riebiu maistu, arba su lengvu maistu, tenofoviro vidutinė AUC padidėjo 43,6 % ir 40,5 %, o C_{max} –16 % ir 13,5 %, lyginant su vartojimu nevalgius, o emtricitabino ekspozicijos nepakito.

Efavireną/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosilį rekomenduojama vartoti nevalgius, nes maistas gali padidinti efavireno ekspoziciją, o tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų dažnį (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Numanoma, kad tenofoviro ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė pavartojus efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio esant tuščiam skrandžiui, lyginant su vienu tenofoviro dizoprosiliu, kai jis vartojamas valgant (žr. 5.1 skyrių).

Pasiskirstymas

Efavirenas stipriai (> 99 %) jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, daugiausiai albuminu. Emtricitabino susijungimas su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* yra < 4 % nepriklausomai nuo koncentracijos, jei ji nuo 0,02 iki 200 µg/ml. Sušvirkšto į veną emtricitabino pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg. Išgertas emtricitabinas plačiai pasiskirsto visame organizme. Vidutinis koncentracijų plazmoje ir kraujyje santykis buvo maždaug 1,0, o vidutinis koncentracijų sėkloje ir plazmoje santykis buvo maždaug 4,0.

Tenofoviro susijungimas su žmogaus plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml. Sušvirkšto į veną tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 800 ml/kg. Išgertas tenofovirus plačiai pasiskirsto visame organizme.

Biotransformacija

Tyrimai su žmonėmis ir *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad daugiausiai efavirenzą metabolizuoja CYP sistema iki hidroksilintų metabolitų, kurie paskui gliukuroninami. Šie metabolitai neveikia ŽIV-1. Tyrimų *in vitro* duomenys leidžia teigti, kad CYP3A4 ir CYP2B6 yra pagrindiniai efavirenzą metabolizuojantys izozimai ir kad efavirenas slopina CYP izozimus 2C9, 2C19 ir 3A4. Tyrimuose *in vitro* efavirenas neslopina CYP2E1, o CYP2D6 ir CYP1A2 slopina tik esant koncentracijai, daug didesnei už kliniškai pasiekiamas koncentracijas.

Efavireno ekspozicija plazmoje gali padidėti pacientams, kurie turi CYP2B6 izozimo homozigotinį G516T genetinį variantą. Tokio ryšio klinikinė reikšmė nėra žinoma. Vis dėlto negalima atmesti didesnio dažnio ir sunkumo su efavirenu susijusių nepageidaujamų reakcijų galimybes.

Nustatyta, kad efavirenas indukuoja CYP3A4 ir CYP2B6, skatindamas savo paties metabolizmą, o tai kai kuriems pacientams gali būti kliniškai reikšminga. Neinfekuotiems savanoriams, kurie 10 parų vartojo po 200–400 mg per parą, nustatyta (22-42 %) mažesnė, negu numatyta kumuliacija ir trumpesnis galutinis pusinės eliminacijos periodas –40-55 valandos (vienkartinės dozės pusinės eliminacijos periodas –52-76 valandos). Taip pat nustatyta, kad efavirenas indukuoja UGT1A1. Raltegraviro (UGT1A1 substrato) ekspozicija sumažėja, kai yra efavireno (žr. 4.5 skyriuje 1 lentelę). Nors *in vitro* duomenys rodo, kad efavirenas slopina CYP2C9 ir CYP2C19, pateikta prieštarinių duomenų ir apie šių fermentų substratų ekspozicijos padidėjimą ir sumažėjimą, kartu vartojant su efavirenu *in vivo*. Suminis bendro vartojimo poveikis neaiškus.

Emtricitabinas metabolizuojamas nedaug. Emtricitabino biotransformacija apima aktyviosios tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukuronu rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilis, nei tenofovirus nėra CYP fermentų substratai. Nei emtricitabinas, nei tenofovirus *in vitro* neslopina vaistinių preparatų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP izoformų, dalyvaujančių vaistinių preparatų biotransformacijoje. Be to, emtricitabinas neslopina fermento uridin-5'-difosfogliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizavimą.

Eliminacija

Efavireno galutinis pusinės eliminacijos laikas yra santykinai ilgas: mažiausiai 52 valandos po vienkartinės dozės (taip pat žr. anksčiau aprašyto bioekvivalentiškumo tyrimo duomenis) ir 40-55 valandos po kartotinių dozių. Maždaug 14-34 % žymėtojo efavireno dozės išsiskyrė su šlapimu ir mažiau kaip 1 % šios dozės –su šlapimu nepakitusio vaisto pavidalu.

Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos laikas trunka maždaug 10 valandų. Emtricitabinas daugiausiai šalinamas per inkstus su šlapimu (maždaug 86 % pavartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min.

Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12- 18 valandų. Tenofovirus daugiausia šalinamas per inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70-80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija inkstų kanalėliuose.

Ypatingų pacientų grupių farmakokinetika

Amžius

Efavireno, emtricitabino ar tenofoviro farmakokinetikos tyrimai su senyvais pacientais (vyresniais kaip 65 metų amžiaus) nebuvo atlikti.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyrams ir moterims yra panaši. Negausūs duomenys rodo, kad moterims gali būti didesnė efavireno ekspozicija, bet neatrodo, kad jos mažiau toleruotų efavirenzą.

Etninė grupė

Negausūs duomenys rodo, kad Azijos ir Ramiojo vandenyno salų pacientams efavireno ekspozicija yra didesnė, tačiau jie efavirenzą toleruoja ne blogiau.

Vaikų populiacija

Efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos kūdikių ar vaikų iki 18 metų organizme tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, pavartotų atskiromis farmacinėmis formomis arba kaip efavirenas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis, ŽIV infekuotų pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi organizme farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

Farmakokinetikos rodmenys buvo nustatyti skiriant atskirais vaistiniais preparatais vienkartinės emtricitabino 200 mg arba tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (normali inkstų funkcija, kai kreatinino klirensas > 80 ml/min.; lengvas inkstų funkcijos sutrikimas –kreatinino klirensas = 50-79 ml/min.; vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas –kreatinino klirensas = 30-49 ml/min.; sunkus inkstų funkcijos sutrikimas –kreatinino klirensas = 10-29 ml/min.).

Vidutinė emtricitabino ekspozicija (% VK) padidėjo nuo 12 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (25 %) tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (6 %) su lengvu, iki 25 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (23 %) su vidutiniu ir iki 34 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (6 %) pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu.

Vidutinė tenofoviro ekspozicija (% VK) padidėjo nuo 2 185 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (12 %) pacientams, kurių inkstų funkcija normali, iki 3 064 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (30 %) pacientams su lengvu, iki 6 009 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (42 %) su vidutiniu ir iki 15 985 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (45 %) pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu.

Pacientams, kuriems yra paskutinė inkstų ligos stadija (PILS) ir yra reikalinga hemodializė, tarp dializių vaistinių preparatų ekspozicija labai padidėja - per 72 valandas iki 53 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (19 %) emtricitabinui ir per 48 valandas iki 42 857 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (29 %) tenofovirui.

Efavireno farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, organizme netirta. Vis dėlto mažiau kaip 1 % efavireno dozės pašalinama nepakitusia forma su šlapimu, todėl tikėtinas minimalus inkstų funkcijos sutrikimų poveikis efavireno ekspozicijai.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skirti nerekomenduojama.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vartojimo intervalą, o to negalima padaryti skiriant šias sudėtines tabletes (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

ŽIV infekuotų pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi organizme efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika netirta. Pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio reikia skirti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas. Efavireno vienkartinės dozės tyrimo metu vienam pacientui, kuriam buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child- Pugh –Turcotte C klasė*), efavireno pusinis gyvavimo laikas dvigubai pailgėjo, kas rodo gerokai didesnę vaisto kaupimosi galimybę. Kartotinių efavireno dozių tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child - Pugh - Turcotte A klasė*), efavireno farmakokinetika reikšmingai nekito, lyginant su kontroline grupe. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar daro įtaką efavireno farmakokinetikai vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (*Child - Pugh –Turcotte B ar C klasė*).

Emtricitabino farmakokinetika HBV neinfekuotų pacientų, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme netirta. Apskritai emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotųjų organizme buvo panaši į sveikų žmonių ir į ŽIV infekuotų pacientų.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo paskirta ŽIV neinfekuotiems pacientams, kuriems buvo skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (pagal CPT klasifikaciją). Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi tenofoviro dizoproksilio dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Efavirezas. Ikiklinikinių efavireno farmakologinio saugumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyta tulžies takų hiperplazija ilgauodegių makakų rūšies beždžionėms, ≤ 1 metus gavusioms efavireno dozė, kurios vidutinis AUC buvo maždaug dvigubai didesnis, negu AUC žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę. Tulžies takų hiperplazija praėjo, nustojus naudoti vaistą. Žiurkėms pastebėta tulžies takų fibrozė. Neilgalaiškių traukulių pasitaikė kai kurioms beždžionėms, ≤ 1 metus gavusioms efavireno dozė, kurios AUC buvo 4-13 kartų didesnis, negu AUC žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę.

Įprastinių genotoksiškumo tyrimų metu nepastebėta efavireno mutageniško ar klastogeniško poveikio. Kancerogeniško tyrimų metu nustatyti dažnesni kepenų ir plaučių navikų atvejai pelių patelėms, bet ne patinams. Navikų atsiradimo mechanizmas ir galima svarba žmonėms nežinoma. Kancerogeniško tyrimai su pelių patiniais ir žiurkių patelėmis kancerogeninio poveikio neparodė.

Reprodukcinio toksiškumo tyrimų metu žiurkėms nustatyta padidėjęs vaisiaus rezorbcijos dažnis. Efavirenzą šeriant žiurkėms ir triušiams apsigimimų nepastebėta. Tačiau ilgauodegių makakų rūšies beždžionėms sušėrus efavireno dozė, sukėlusią koncentraciją, panašią į žmonių plazmoje, 3 iš 20 jų vaisių ir naujagimių nustatyti apsigimimai. Vienam vaisiui nustatyta anencefalija, vienpusė anoftalmija su antriniu liežuvio padidėjimu, kitam –mikrooftalmija, trečiajam –nesuaugęs gomurys.

Emtricitabinas. Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniško ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių emtricitabino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviro dizoproksilis: Farmakologinio saugumo ikiklinikinių tenofoviro dizoproksilio tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis,

šunimis ir beždžionėmis duomenimis, esant ekspozicijai didesnei ar tokiai pat, kaip skiriant klinikinės dozes, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams ir sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams pasireiškė jaunosms suaugusioms žiurkėms ir šunims, esant ekspozicijai, ≤ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusiųjų ekspoziciją. Jaunoms infekuotoms beždžionėms pasireiškė toksinis poveikis kaulams, esant labai didelėms ekspozicijoms (≤ 40 kartų viršijančioms ekspoziciją pacientams), suleidus vaistą po oda. Tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenys parodė, kad galimai antrinis KMT sumažėjimas priklausė nuo fosfatų rezorbcijos sumažėjimo žarnyne.

Atliekant genotoksiškumo tyrimus gauti teigiami rezultatai *in vitro* pelių limfomos tyrime, neaiškūs Ames testo vienos padermės rezultatai ir silpnai teigiamas vaistų šlapime tyrimas (VŠT) su pagrindiniais žiurkių hepatocitais. Tačiau pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas *in vivo* buvo neigiamas.

Kancerogeniškumo tyrimų metu sušeriant vaistą žiurkėms ir pelėms nustatyti nedažni atvejai dvylikapirštės žarnos navikų pelėms, duodant ypač dideles dozes. Nepanašu, kad šie navikai turėtų kokią nors reikšmę žmonėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais neparodė poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui. Tačiau, peri-postnatalinių toksiškumo tyrimų metu, skiriant tenofoviro dizoproksilio patelėms toksiškas dozes, nustatytas sumažėjęs gyvybingumo indeksas ir palikuonių svoris.

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys. Vieno mėnesio ar mažiau trukusiuose šio dviejų komponentų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose nebuvo nustatyta toksinio poveikio padidėjimo, lyginant su tyrimais, atliktais su atskirais derinio komponentais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Natrio kroskarmeliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Natrio metabisulfitas (E223)
Laktozės monohidratas
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Tabletės plėvelė

Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

30 tablečių buteliukas: pirmą kartą atidarius suvartoti per 60 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su polipropileno nuo vaikų apsaugotu užsukamu dangteliu ir aliumininio folija ir sausikliu, pažymėtu „PRARYTI NEGALIMA“.

Pakuotės dydis: 30, 90 plėvele dengtų tablečių

Sudėtinės pakuotės dydis: 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. gegužės 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Vengrija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO DĖŽUTĖ IR (BUTELIUKO) ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavireno, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio metabisulfito ir laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

[Tik ant išorinės dėžutės]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

<30 tablečių buteliukai:> Atidarius suvartoti per 60 dienų.

<tik ant 30 tablečių dėžutės>

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

[Tik ant išorinės dėžutės]

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Tik ant išorinės dėžutės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ SUDĖTINĖS BUTELIUKŲ PAKUOTĖS (SU MĖLYNA DĖŽUTE) DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavireno, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio metabisulfito ir laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ SUDĖTINĖS BUTELIUKŲ PAKUOTĖS (BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS) DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofovro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio metabisulfito ir laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

Sudėtinės pakuotės dalis, negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis
(*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Kaip vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir kam jis vartojamas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra trys veikliosios medžiagos, kurios vartojamos gydyti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją.

- Efavirenzas yra nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI).
- Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI).
- Tenofoviro dizoproksilis yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI).

Kiekviena iš šių veikliųjų medžiagų, dar žinomų kaip antiretrovirusiniai vaistai, sutrikdo fermentą atvirkštinę transkriptazę, kuri yra būtina, kad virusas galėtų daugintis.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gydoma Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija suaugusiems nuo 18 metų ir vyresniems, kurie jau buvo gydyti kitais antiretrovirusiniais vaistais ir kurių ŽIV-1 infekcija yra kontroliuojama mažiausiai tris mėnesius. Pacientas negali būti anksčiau patyręs nesėkmingą ŽIV gydymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** efavirenzui, emtricitabinui, tenofovirui, tenofoviro dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate sunkia kepenų liga;**
- **jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjęs QT intervalas, dėl kurio Jums kyla didelė sunkių širdies ritmo sutrikimų (*Torsade de Pointes*) rizika;**

- jeigu kas nors iš Jūsų šeimos narių (tėvų, senelių, brolių arba seserų) staiga mirė nuo širdies sutrikimo arba jiems nuo gimimo buvo širdies sutrikimų;
- jeigu gydytojas Jums sakė, kad Jums padidėjęs arba sumažėjęs elektrolitų (pvz., kalio arba magnio) kiekis kraujyje;
- **jeigu šiuo metu vartojate** bet kurią iš šių vaistų vaistų (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan“):
 - **astemizolą ar terfenadiną** (vartojami gydyti šienligę ar kitas alergijas);
 - **bepiridilį** (vartojamas gydyti širdies ligas);
 - **cisapridą** (vartojamas mažinti rėmenį);
 - **elbasvirą / grazoprevirą** (vartojami hepatitui C gydyti);
 - **skalsių alkaloidus** (pavyzdžiui, ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną ir metilergonoviną) (vartojami migrenos ir klasterinių galvos skausmų gydymui);
 - **midazolamą ar triazolamą** (vartojami, kad padėtų užmigti);
 - **pimozidą, imipraminą, amitriptiliną arba klomipraminą** (vartojamas kai kurioms psichikos ligoms gydyti);
 - **jonažoles (*Hypericum perforatum*)** (augalinis preparatas, vartojamas nuo depresijos ir nerimo);
 - **vorikonazolą** (vartojamas gydyti grybelinėms infekcijoms);
 - **flekainidą, metoprololį** (vartojami nereguliariam širdies ritmui koreguoti);
 - **tam tikrų antibiotikų** (makrolidų, fluorochinolonų, imidazolo darinių);
 - **triazolo grupės vaistų nuo grybelio;**
 - **tam tikrų vaistų nuo maliarijos;**
 - **metadoną** (vartojamą priklausomybei nuo opiatų gydyti).

Jeigu vartojate bet kurią iš šių vaistų, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Šių vaistų vartojimas kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan galėtų sukelti sunkius ar gyvybei pavojingus šalutinius poveikius arba šie vaistai tinkamai neveiks.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- Vartodami šį vaistą **Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones**, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių. Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Nors ir vartojate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, Jums vis tiek gali išsivystyti su ŽIV infekcija susijusios infekcijos ar kitos ligos.
- Būtina, kad vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan Jus stebėtų Jūsų gydytojas.
- **Pasakykite savo gydytojui, jeigu:**
 - **vartojate kitus vaistus**, kurių sudėtyje yra efavirenz, emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio. Kartu su bet kuriuo iš šių vaistų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti draudžiama;
 - **sergate ar anksčiau sirgote inkstų liga**, ar jei tyrimai parodė, kad Jūsų inkstų veikla sutrikusi. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunki inkstų liga, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti nerekomenduojama.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali paveikti Jūsų inkstus. Prieš gydymą Jūsų gydytojas gali Jums paskirti kraujo tyrimus, norėdamas įvertinti inkstų funkciją. Be to, Jūsų gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus gydymo metu, norėdamas stebėti inkstų funkciją.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan paprastai nevartojamas su kitais vaistais, kurie gali pažeisti Jūsų inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Jei tai neišvengiama, Jūsų gydytojas kas savaitę stebės Jūsų inkstų funkciją;

- **jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjęs QT intervalas;**
 - **esate sirgę psichikos liga**, įskaitant depresiją ir piktnaudžiavimą vaistais ar alkoholiu. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasijutote prislėgtas, atsirado minčių apie savižudybę ar keistų minčių (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*);
 - **Jums yra buvę konvulsijų (priepuolių ar traukulių)** ar Jūs anksčiau buvote gydomas prieštraukuliniiais vaistais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas. Jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų, gydytojui gali reikėti patikrinti prieštraukulinių vaistų kiekį Jūsų kraujyje, norint įsitikinti, ar jis nėra pakitęs vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kitą prieštraukulinį vaistą;
 - **jeigu esate sirgęs kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą**. Pacientams, sergantiems kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą B ar C, ir gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu, yra didesnė sunkių ir galimai pavojingų gyvybei kepenų sutrikimų rizika. Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar gerai dirba Jūsų kepenys arba gali Jums šį vaistą pakeisti kitu. **Nevartokite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, jeigu sergate sunkia kepenų liga** (žr. aukščiau 2 skyriuje *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti negalima*).
- Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai parinks Jums geriausią gydymo planą. Tenofoviro disoproksilis ir emtricitabinas, dvi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan veikliosios medžiagos, šiek tiek veikia prieš hepatito B virusą, nors emtricitabinas nėra patvirtintas gydyti hepatitą B. Hepatito B simptomai gali pasunkėti nutraukus gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų kraują, kad patikrintų, ar gerai dirba Jūsų kepenys (žr. 3 skyrių „*Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*“).
- Nepriklausomai nuo to, ar sirgote kepenų liga, ar ne, gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad patikrintų kepenų veiklą;
 - **jeigu esate vyresnis nei 65 metai**. Iširtas nepakankamas vyresnių nei 65 metų pacientų skaičius. Jeigu Jūs vyresnis kaip 65 metų ir Jums paskirta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, Jūsų gydytojas rūpestingai Jus stebės.
- **Pradėję vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, stebėkite, ar neatsiras:**
 - **svaigulio, sunkaus užmigimo, mieguistumo, sunkumo susikaupti ar nenormalaus sapnavimo požymių**. Šie šalutiniai poveikiai gali prasidėti pirmąją ar antrąją gydymo parą ir paprastai po 2–4 savaitių išnyksta;

- **bet kokių odos išbėrimo požymių.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sukelti odos išbėrimą. Jeigu Jūs matote bet kokius sunkaus išbėrimo su pūslėmis ar karščiavimu požymius, liaukitės vartoję Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir iškart kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums buvo pasireiškęs išbėrimas vartojant kitus NNATI, vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali būti didesnė išbėrimo rizika;
- **bet kokių uždegimo ar infekcijos požymių.** Kai kuriems pacientams, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija (AIDS) ir buvusiomis oportunistinėmis infekcijomis, greit po gydymo nuo ŽIV pradžios anksčiau buvusi infekcija gali sukelti uždegimą. Manoma, kad šie simptomai yra dėl organizmo imuninės sistemos atsako pagerėjimo, įgalinančio organizmą kovoti su infekcijomis, kurios gali tūnoti organizme be aiškių simptomų. Jeigu pastebėsite bet kokius infekcijos simptomus, iškart kreipkitės į savo gydytoją.

Be oportunistinių infekcijų, pradėjus vartoti ŽIV infekcijos gydymo vaistus, taip pat gali atsirasti autoimuninių sutrikimų (būklių, kai imuninė sistema puola sveikus organizmo audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti praėjus daugybei mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei pastebite infekcijos simptomus arba kitus simptomus, pavyzdžiui, raumenų silpnumą, nuo rankų ir pėdų link kūno plintantį silpnumą, širdies virpėjimą, drebulį ar hiperaktyvumą, iškart praneškite gydytojui ir pradėkite gydytis;

- **kaulų sutrikimai.** Kai kuriems pacientams, vartojantiems sudėtinius antiretrovirusinius vaistus, gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulo audinių mirtis dėl kaulo kraujotakos netekimo). Tam tikri šios ligos rizikos veiksniai gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija, didesnis kūno masės indeksas. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, maudimas ir skausmas (ypač klubo, kelio ir peties sąnarių) bei apsunkęs judėjimas. Jei pastebėsite kurį nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Kaulų pažeidimai (pasireiškiančių nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukeliančius lūžius) gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai atėityje nėra aiškus.

Pasakykite gydytojui, jei žinote, kad sergate osteoporozė. Osteoporozė sergantiems pacientams kaulų lūžių rizika yra didesnė.

Vaikams ir paaugliams

- **Neduokite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviro dizoproksilio Mylan vartojimas vaikams ir paaugliams kol kas netirtas.

Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Su tam tikrais vaistais Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti negalima. Jie išvardyti 2 skyriaus pradžioje esančiame poskyryje *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviro disoproxil Mylan vartoti negalima*. Jame įrašyti kai kurie dažnai vartojami vaistai ir kai kurie augaliniai preparatai (tarp jų ir jonažolės), kurie gali sukelti sunkias sąveikas.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

Be to, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan negalima vartoti su bet kokiais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra efavirenz (nebent rekomenduotų gydytojas), emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido, lamivudino arba adefoviro dipivoksilio.

Jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus, pasakykite **savo gydytojui**. Toliau pateikti kai kurie iš jų, pvz.:

- aminoglikozidai, vankomicinas (bakterinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- foskarnetas, gancikloviras, cidofoviras (virusinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- amfotericinas B, pentamidinas (grybelinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- interleukinas-2 (vartojamas vėžio gydymui);
- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).

Galima Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sąveika ir su kitais vaistais, įskaitant augalinius preparatus, pvz., ginkmedžių lapų ekstraktus. Dėl to gali pakisti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Tai gali sutrikdyti tinkamą vaistų veikimą arba pasunkinti bet kurį šalutinį poveikį. Esant reikalui, gydytojas gali koreguoti vaisto dozę arba iširti kiekį Jūsų kraujyje. **Jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:**

- **Vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan su kitais antivirusiniais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino, gali padidėti didanozino kiekis Jūsų kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Reti, kartais mirtini, kasos uždegimo, laktacidozės (kraujyje per daug pieno rūgšties) atvejai pastebėti tada, kai kartu buvo vartoti vaistai, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar gydyti Jus vaistais, kurių sudėtyje yra tenofoviro ir didanozino.
- **Kiti ŽIV infekcijai gydyti vartojami vaistai.** Tai proteazių inhibitoriai: darunaviras, indinaviras, lopinaviras ir ritonaviras, ritonaviras arba atazanaviru ar sakvinaviru sustiprintas ritonaviras. Jūsų gydytojas į tai atsižvelgs paskirdamas Jums alternatyvius vaistus arba keisdamas proteazės inhibitoriaus dozę. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate maraviroko.
- **Vaistai, vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti:** elbasviras / grazopreviras, glekapreviras / pibrentasviras, sofosbuviras / velpatasviras, sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras.
- **Vaistai, vartojami riebalų kiekiui kraujyje sumažinti (kitais dar vadinami statiniais).** Tai atorvastatinas, pravastatinas ir simvastatinas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sumažinti statinų kiekį Jūsų kraujyje. Gydytojas nustatys Jūsų cholesterolio kiekį ir, jei reikia, pakoreguos Jūsų vartojamo statino dozę.
- **Vaistai, vartojami konvulsijoms ar traukuliams gydyti (prieštraukuliniai vaistai).** Tai karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sumažinti prieštraukulinių vaistų kiekį Jūsų kraujyje. Karbamazepinas gali sumažinti efavirenz, vieno iš sudedamųjų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dalių, kiekį kraujyje. Jūsų gydytojui gali prireikti į tai atsižvelgti skiriant Jums kitą prieštraukulinį vaistą.
- **Vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms,** įskaitant tuberkuliozę ir su įgytu imunodeficitu sindromu (AIDS) susijusi mycobacterium avium kompleksą, gydyti. Tai klaritromicinas, rifabutinas ir rifampicinas. Jūsų gydytojui gali reikėti keisti dozę ar paskirti kitą antibiotiką. Be to, gydytojas gali paskirti Jums papildomą efavirenz dozę ŽIV infekcijai gydyti.

- **Vaistai, vartojami grybelių infekcijai gydyti (priešgrybeliniai vaistai).** Tai itraconazolas arba pozakonazolas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sumažinti itraconazolo ar pozakonazolo kiekį kraujyje. Jūsų gydytojui gali reikėti į tai atsižvelgti ir paskirti Jums kitą priešgrybelinį vaistą.
- **Vaistai, vartojami maliarijai gydyti.** Tai atovakvonas ir proguanilas arba artemeteras ir lumefantrinas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sumažinti atovakvono ir proguanilo arba artemetero ir lumefantrino kiekį kraujyje.
- **Prazikvantelis,** vaistas parazitinių kirmėlių infekcijoms gydyti.
- **Hormoninis kontraceptikas, pvz., geriamasis ar injekuojamasis (pvz., Depo-Provera) ar kontraceptinis implantas (pvz., Implanon):** turėtumėte taip pat naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali susilpninti hormoninių kontraceptikų poveikį. Kai kurios moterys, vartojusios efavirenz, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtinės dalies, ir naudojusios kontraceptinį implantą, pastėjo, nors nebuvo įrodyta, kad efavirenzas gali susilpninti kontracepciją.
- **Sertralinas,** vaistas depresijai gydyti. Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų sertralino dozę.
- **Metamizolas,** vaistas skausmui malšinti ir karščiavimui mažinti.
- **Bupropionas,** vaistas depresijai gydyti arba padėti mesti rūkyti. Gydytojui gali prireikti keisti Jūsų bupropiono dozę.
- **Diltiazemas ar panašūs vaistai (vadinami kalcio kanalų blokatoriais).** Kai Jūs pradėsite vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų kalcio kanalų blokatorių dozę.
- **Vaistiniai preparatai, skirti apsaugoti nuo transplantuoto organo atmetimo (dar vadinami imunitetą slopinančiais vaistais),** pvz., ciklosporinas, sirolimuzas ar takrolimuzas. Kai pradėsite arba baigiate gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, Jūsų gydytojas atidžiai tikrins imunitetą slopinančių vaistų kiekį Jūsų plazmoje ir galbūt patikslins dozę.
- **Varfarinas arba acenokumarolis** (vaistai, naudojami kraujo krešėjimui mažinti): gydytojui gali reikėti keisti varfarino arba acenokumarolio dozę.
- **Ginkmedžių lapų ekstraktas** (augalinis preparatas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan metu ir 12 savaičių po jo moteriai pastoti negalima. Jūsų gydytojas norėdamas įsitikinti, kad prieš gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nesate nėščia, gali pareikalauti iš Jūsų, kad atliktumėte nėštumo testą.

Jeigu galite pastoti, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimo metu Jums reikia naudoti patikimas barjerinės kontracepcijos formas (pavyzdžiui, prezervatyvus) kartu su kitais kontracepcijos metodais, įskaitant geriamuosius kontraceptikus (tabletes) ar kitokius hormoninius kontraceptikus (pavyzdžiui, implantus ar injekcijas). Efavirenzas, viena iš Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, veikliųjų medžiagų, baigus gydymą kuriam

laikui gali išlikti Jūsų kraujyje, todėl, kaip aprašyta aukščiau, turite ir toliau vartoti kontraceptines priemones dar 12 savaičių baigus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Jeigu esate nėščia ar ketinate pastoti, nedelsdama pasakykite savo gydytojui. Jeigu esate nėščia, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti galite tik tokiu atveju, jeigu Jūs ir Jūsų gydytojas nusprendė, kad to neabejotinai reikia.

Nėštumo metu efavireno vartojusių gyvūnų vaisiams ir moterų kūdikiams stebėti sunkūs apsigimimai.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jei Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Gydymosi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan metu nežindykite. Tiek ŽIV, tiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudedamosios dalys gali patekti į motinos pieną ir stipriai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sukelti svaigulį, mieguistumą ar pabloginti dėmesingumą. Jeigu jaučiate tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų ar mašinų.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra natrio ir laktozės

Vienoje šio vaisto tabletėje yra 7,5 mg natrio metabisulfito, kuris retais atvejais tai gali sukelti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas ir bronchų spazmą. Vienoje dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Kiekvienoje tabletėje taip pat yra 105,5 mg laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

Viena tabletė, vartojama per burną vieną kartą per parą. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan reikia nuryti nevalgius (dažniausiai tai reiškia, kad 1 valandą prieš arba 2 valandos po valgio), geriausia prieš miegą. Tai gali sušvelninti kai kuriuos nepageidaujamus poveikius (pvz., svaigulį ar mieguistumą). Nurykite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tabletę nesukramtę, užgerdami vandeniu.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan reikia vartoti kiekvieną dieną.

Jeigu Jūsų gydytojas nusprendė nutraukti kurios nors vienos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudedamosios dalies vartojimą, ŽIV infekcijos gydymui efavirenas, emtricitabinas ir (arba) tenofoviro dizoproksilis Jums gali būti paskirti atskirai arba kartu su kitais vaistais.

Ką daryti pavartojus per didelę Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozę?

Jei Jūs atsitiktinai išgėrėte per daug Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tablečių, Jums gali padidėti šio vaisto nepageidaujamų poveikių rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis

poveikis“). Patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausią greitosios pagalbos skyrių. Turėkite su savimi tablečių buteliuką, kad galėtumėte lengvai parodyti, ko Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Svarbu nepraleisti nė vienos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozės.

Jeigu pamiršote pavartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozę ir dar nepraejo 12 valandų nuo to laiko, kai įprastai geriate dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik galite, o kitą tabletę gerkite įprastu metu.

Jeigu jau beveik atėjo laikas kitai dozei (iki jos vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų), praleistos tabletės nebeįgerkite. Palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu išvėmėte tabletę (per 1 valandą po Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan suvartojimo), turite gerti kitą tabletę. Nelaukite, kol ateis laikas kitai dozei. Jeigu vėmėte vėliau, nei po 1 valandos po Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan suvartojimo, kitos tabletės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Nepasitarę su savo gydytoju nenustokite vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Gydomo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sustabdymas gali rimtai pakenkti Jūsų atsakui į būsimą gydymą. Jei nebeįvartojote Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, prieš pradėdami vėl vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tabletes pasakykite savo gydytojui. Jeigu turite problemų arba reikia koreguoti dozę, Jūsų gydytojas atsižvelgs į tai skirdamas atskiras Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudedamąsias dalis.

Kai Jums lieka nebe daug Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tablečių, įsigykite jų iš savo gydytojo ar vaistininko. Tai labai svarbu, nes virusų kiekis gali pradėti didėti, jei nors ir trumpam vaisto nebeįvartojate. Virusas gali tapti atsparesnis gydymui.

Jeigu esate infekuotas ŽIV ir hepatito B virusu, yra ypač svarbu nesustabdyti gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, prieš tai nepasitarus su savo gydytoju. Kai kurių pacientų kraujo tyrimai ar simptomai parodė, kad sustabdžius gydymą emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu (dviem iš trijų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudedamųjų dalių) jų hepatito eiga pablogėjo. Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti atnaujinti hepatito B gydymą. Jums gali reikėti 4 mėnesius po gydymo nutraukimo reguliariai atlikti kraujo tyrimus, norint patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys. Kai kuriems pacientams su pažengusia kepenų liga ar ciroze nerekomenduojama nutraukti gydymo, nes tai gali pabloginti hepatitą, kas gali būti grėsminga gyvybei.

Nedelsdami pasakykite gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, atsiradusius nutraukus gydymą, ypač apie tuos, kuriuos siejate su hepatito B infekcija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Per ŽIV gydymą gali padidėti svoris bei lipidų ir gliukozės kiekis kraujyje. Tai iš dalies susiję su pagerėjusia sveikata ir gyvenimo būdu, o kraujo lipidų atveju – su pačiu ŽIV vaistu. Jūsų gydytojas ištirs šiuos pokyčius.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis: nedelsdami praneškite savo gydytojui

- **Pieno rūgštis acidozė** (pieno rūgštis kiekio padidėjimas kraujyje) yra retas (galintis paveikti iki 1 iš 1000 pacientų), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Pieno rūgštis acidozės požymiai gali būti šie:
 - gilus ir dažnas kvėpavimas;
 - mieguistumas;
 - šleikštulys (pykinimas), vėmimas ir skrandžio skausmas.

Jeigu manote, kad Jums gali būti pieno rūgštis acidozė, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai yra **nedazni** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas), kurios gali sukelti sunkias odos reakcijas (*Stevens-Johnson* sindromas, daugiaformė raudonė; žr. 2 skyrių);
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- elgesys, susijęs su pykčiu, mintys apie savižudybę, keistos mintys, paranoja, negalėjimas aiškiai mąstyti, bloga nuotaika, realiai nesančių daiktų matymas ar girdėjimas (haliucinacijos), bandymai nusižudyti, asmenybės pokyčiai (psichozė), katatonija (būklė, kai pacientai tam tikrą laiką būna nejudrūs ir nekalba);
- kasos uždegimo sukeltas pilvo (skrandžio) skausmas;
- užmaršumas, sumišimas, priepuoliai (traukuliai), nerišli kalba, tremoras (drebėjimas);
- dėl kepenų uždegimo atsiradęs odos ar akių pageltimas, niežulys ar pilvo (skrandžio) skausmas;
- inkstų kanalėlių pažeidimas.

Šalutinio poveikio psichikai reiškiniai, be anksčiau išvardytų, gali būti deliuzija (klaidingi įsitikinimai), neurozė. Kai kurie pacientai nusižudė. Šie reiškiniai dažniau pasitaiko tiems, kurie jau sirgo psichikos liga. Visada nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pajutote šiuos simptomus.

Šalutinis poveikis kepenims: jeigu esate infekuotas ir hepatito B virusu, nutraukus gydymą Jums gali pablogėti hepatito simptomai (žr. 3 skyrių).

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai yra **reti** (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 pacientų):

- kepenų nepakankamumas, kai kuriais atvejais mirtinas ar užsibaigiantis kepenų persodinimu. Dažniausiai tai atsitinka tiems pacientams, kurie jau serga kepenų liga, tačiau yra gauta pranešimų apie kepenų nepakankamumą pacientams, nesirgusiems kepenų liga;
- inkstų uždegimas, gausus šlapinimasis ir troškulys;
- skausmas nugaroje dėl inkstų pakenkimo, įskaitant inkstų nepakankamumą. Jūsų gydytojas galės atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų inkstai gerai veikia;
- kaulų suminkštėjimas (pasireiškiantis kaulų skausmais ir kartais kaulų lūžiais) kurį gali sukelti inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas;
- kepenų suriebėjimas.

Jei pastebėjote bet kokį iš šių šalutinio poveikio reiškinių, pasakykite savo gydytojui.

Dažniausias šalutinis poveikis

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai yra **labai dažni** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- svaigulys, galvos skausmas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas;

- bėrimai (įskaitant bėrimą raudonais taškeliais ar dėmėmis, kartais su pūslėmis ir odos patinimu), kurie gali būti alerginės reakcijos;
- silpnumas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimą;
- kraujyje padidėjusį kreatinkinazės kiekį, kuris gali sukelti raumenų skausmą ir silpnumą.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai yra **dažni** (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų)

- alerginės reakcijos;
- koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai;
- nerimas ar depresija;
- sunku užmigti, nenormalūs sapnai, sunku susikaupti, mieguistumas;
- skausmas, skrandžio skausmas;
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, pilvo pūtimu, gausiu dujų išėjimu (dujų susikaupimu žarnyne);
- apetito netekimas,
- nuovargis;
- niežulys;
- odos spalvos pokyčiai, tarp jų odos patamsėjimas, dažnai prasidedantys ant rankų ar padų.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- mažą baltųjų kraujo kūnelių skaičių (sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius gali didinti Jūsų polinkį infekcijai);
- kepenų ir kasos sutrikimus;
- padidėjusį riebiųjų rūgščių (trigliceridų), bilirubino ar cukraus kiekį kraujyje.

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai yra **ned dažni** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas ar silpnumas;
- anemija (mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis);
- sukimosi ar svyravimo jausmas (galvos sukimasis), spengimas, skambėjimas ir kitokie pastovūs garsai ausyse;
- neryškus matymas;
- šaltkrėtis;
- krūtų padidėjimas vyrams;
- sumažėjęs lytinis potraukis;
- veido paraudimas;
- burnos sausumas;
- padidėjęs apetitas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- kalio kiekio sumažėjimą kraujyje;
- kreatinino kiekio padidėjimą kraujyje;
- baltymą šlapime;
- cholesterolio kiekio padidėjimą kraujyje.

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (su skausmais kauluose ir kartais lūžiais), raumenų skausmas, raumenų silpnumas ir kalio ar fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo.

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai yra **reti** (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 pacientų):

- niežintis bėrimas odoje, sukeltas reakcijos į saulės šviesą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP„nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

30 tablečių buteliukas: ant etiketės ir (arba) dėžutės tam skirtoje vietoje užsirašykite buteliuko atidarymo datą. Pirmą kartą atidarius suvartoti per 60 dienų.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis. Kiekvienoje Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (meleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos plėvele dengtoje tabletėje yra kroskarmeliozės natrio druskos, hidroksipropilceliuliozės, mažai pakeistos hidroksipropilceliuliozės, magnio stearato, mikrokristalinės celiuliozės, koloidinio bevandenio silicio, natrio metabisulfito (E223), laktozės monohidrato ir raudonojo geležies oksido (E172).
- Vaisto sudėtyje yra natrio metabisulfito (E223) ir laktozės. Žr. 2 skyrių.
- Pagalbinės medžiagos tabletės plėvelėje yra geltonojo geležies oksido (E172), raudonojo geležies oksido (E172), makrogolio, polivinilo alkoholio, talko, titano dioksido (E171).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan plėvele dengtos tabletės yra rausvos, kapsulės formos, kurių vienoje pusėje yra įspausta „M“, o kitoje „–TME“.

Šis vaistas tiekiamas plastikiniuose buteliukuose, kuriuose yra sausiklis, pažymėtas „PRARYTI NEGALIMA“, ir 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinėse pakuotėse po 90 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į 3 buteliukus po 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

France

Viartis 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

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

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

Slovenská republika

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

Suomi (Finland)

Viartis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.