

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg efavirenzt (efavirenzum), 200 mg emtricitabint (emtricitabinum) és 245 mg tenofovir-dizoproxil (tenofovirum disoproxilum) (szukcinát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világos narancs-rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmbevonatú tabletták. A tabletták méretei: 20 mm × 11 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombinációja, mely az 1-es humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött, a jelenlegi kombinált antiretrovirális kezelésük során több mint három hónapon keresztül < 50 kópia/ml HIV-1 RNS szintnek megfelelő víruszsuppressziót elért 18 éves és idősebb korú felnőttek kezelésére javallott. Az első antiretrovirális kezelési protokoll megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy a betegnél nem lépett fel virológiai hatástalanság bármilyen előzőleg alkalmazott antiretrovirális kezeléssel szemben és nem hordoz olyan mutációkat tartalmazó vírustörzseket, melyek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka három komponense közül bármelyikkel szemben jelentős rezisztenciát mutatnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil előnyös hatása elsősorban egy klinikai vizsgálat 48 hetes adatai alapján volt kimutatható, melyben a kombinált antiretrovirális kezelés során stabil víruszsuppressziót elért betegeket állították át efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra (lásd 5.1 pont). A kezelés szempontjából naiv vagy előzőleg széleskörűen kezelt betegekkel kapcsolatban az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal végzett klinikai vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre adat.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális szer együttes alkalmazását támogató adat nem áll rendelkezésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Felnőttek

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka javasolt adagja napi egy tabletták, szájon át szedve.

Ha egy beteg elfelejt bevenni egy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka adagot, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, a lehető leghamarabb vegye be az

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t, és folytassa a szokásos adagolást. Ha a beteg elfelejt bevenni egy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka adagot, de több mint 12 óra telt el a megszokott időpont óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bevételét követő 1 órán belül a beteg hányt, be kell venni egy másik tablettát. Ha a beteg az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges más adagot bevennie.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t üres gyomorra ajánlott bevenni, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások gyakoriságát növelheti (lásd 4.4 és 4.8 pont). Tekintettel az idegrendszeri mellékhatásokra, az efavirenz tolerálhatóságának javítása érdekében a gyógyszer lefekvés előtti bevétele ajánlott (lásd 4.8 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil üres gyomorra történő bevétele mellett megfigyelt tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz, mintha a tenofovir-dizoproxil különálló készítményként, étellel együtt vennék be (lásd 5.2 pont). A farmakokinetikai expozíció csökkenésének klinikai értelmezéséhez nem állnak rendelkezésre adatok. Víruszsupprimált betegeknél ezen csökkenés klinikai relevanciája várhatóan csekély (lásd 5.1 pont).

Abban az esetben, ha a terápiát az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevője miatt abba kell hagyni, vagy ha dózismódosításra van szükség, az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítmények formájában is elérhető. E gyógyszerekkel kapcsolatos további tájékoztatás az egyes alkalmazási előírásokban található.

Ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő kezelést megszakítják, figyelembe kell venni az efavirenz hosszú felezési idejét (lásd 5.2 pont) és a tenofovir valamint az emtricitabin hosszú intracelluláris felezési idejét. Mivel az egyes betegek esetében ezen paraméterek eltérőek lehetnek, valamint az esetleges rezisztencia kialakulásának esélye miatt be kell tartani a HIV kezelésére vonatkozó irányelveket és mérlegelni kell a kezelés megszakításának indokait.

Dózismódosítás: ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil rifampicinnel adják együtt legalább 50 kg testsúlyú betegnek, további 200 mg/nap (összesen 800 mg) efavirenz alkalmazása megfontolható (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance (CrCl) < 50 ml/perc) betegek számára nem javasolt. A közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil adagolási időközét módosítani kell, mely a kombinált tablettával nem teljesíthető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az enyhe májbetegségben szenvedő betegek (Child-Pugh-Turcotte (CPT), A stádium) az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil általánosan javasolt dóziséval kezelhetők (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). A betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani a mellékhatások – elsősorban az efavirenzhez köthető idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Ha az egyidejű HIV és hepatitis B vírus- (HBV) fertőzésben szenvedő betegeknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a hepatitis súlyosbodásának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablettát vízzel egészben kell lenyelni, naponta egyszer.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (CPT, C stádium) (lásd 5.2 pont).

Terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy ergot alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metilergonovin) való együttes alkalmazás. Az efavirenz P450 citokróm (CYP) 3A4 iránti versengése a metabolizmus gátlását eredményezheti, és súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (például szívritmuszavarok, hosszantartó szédáció vagy légzésdepresszió) kialakulásának lehetőségéhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Elbaszvirral/grazoprevirrel való együttes alkalmazás az elbaszvir és a grazoprevir plazmakoncentrációjának várható jelentős csökkenése miatt. Ez a hatás a CYP3A4 vagy a P gp efavirenz általi indukciójának tulajdonítható, és az elbaszvir/grazoprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti (lásd 4.5 pont).

Vorikonazollal való együttes alkalmazás. Az efavirenz jelentősen csökkenti a vorikonazol plazmakoncentrációját, míg a vorikonazol szintén jelentősen megemeli az efavirenz plazmakoncentrációját. Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható (lásd 4.5 pont).

Közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel való együttes alkalmazás esetén fennáll annak a kockázata, hogy ezáltal csökken az efavirenz plazmakoncentrációja és klinikai hatása (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás a következő betegeknél:

- hirtelen halál vagy a QTc-intervallum veleszületett megnyúlása a családi anamnézisben, illetve olyan klinikai állapotok, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot.
- tünetekkel járó szívritmuszavar az anamnézisben, vagy klinikailag jelentős bradycardia, illetve csökkent balkamrai ejektiós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- súlyos elektrolit egyensúlyzavar, pl. hypokalaemia vagy hypomagnesemia.

Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (proarrhythmiát). Ezek közé a gyógyszerek közé tartoznak:

- IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok,
- neuroleptikumok, antidepresszánsok,
- bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek,
- bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol),
- ciszaprid,
- flekainid,
- bizonyos maláriaellenes gyógyszerek,
- metadon (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása más gyógyszerekkel

Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisz kombináció, nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek azonos hatóanyagokat (emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxilt) tartalmaznak. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együttesen efavirenz tartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinnal (lásd 4.5 pont). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofosbuvir/velpataszvir vagy szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása nem ajánlott, mivel efavirennel együttes alkalmazás után a velpataszvir és voxilaprevir plazmakoncentráció csökkenése várható, ami a szofosbuvir/velpataszvir vagy szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir terápiás hatásának csökkenéséhez vezet (lásd 4.5 pont).

Nincs adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságáról és hatásosságáról egyéb antiretrovirális készítményekkel történő együttes alkalmazás esetén.

A *Ginkgo biloba* kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Átállás proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésről

A jelenleg rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy egy proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra történő átállítás a terápiás válasz csökkenéséhez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél szorosan monitorozni kell a virális terhelés fokozódását és a mellékhatásokat, mivel az efavirenz biztonságossági profilja különbözik a proteázgátlóktól.

Opportunista fertőzések

Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésben, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában résztvevő betegeknél továbbra is fennállhat az opportunista fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó szövődmények kialakulásának veszélye, ezért ezeket a betegeket – a HIV-vel összefüggésbe hozható betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak – szigorú klinikai felügyelet alatt kell tartania.

A táplálék hatása

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil táplálékkal történő bevétele fokozhatja az efavirenz-expozíciót (lásd 5.2 pont) és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.8 pont). Ajánlott az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil üres gyomorral, lehetőleg lefekvéskor való bevétele.

Májbetegség

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát jelentős májrendellenességben szenvedő betegeknél ezidáig még nem igazolták (lásd 5.2 pont). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és közepes súlyos májbetegségben szenvedők számára nem javasolt. Mivel az

efavirenz főként a CYP rendszeren keresztül metabolizálódik, enyhe májbetegségben szenvedő betegek esetében az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani az efavirenzzel összefüggő mellékhatások – különösen az idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében. Májbetegségük bizonyos időközönként történő értékelése érdekében laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.2 pont).

A már fennálló májelégtelenségek – beleértve az idült aktív hepatitist – esetén a kombinált antiretrovirális kezelés (CART) során megnövekedett gyakorisággal fordul elő májfunkció-rendellenesség, így ezen betegek szokásos gyakorlat szerinti megfigyelése javasolt. Azon betegek esetében, akiknek májbetegsége bizonyítottan súlyosbodik, vagy akiknél a szérum transzamináz enzimek aktivitása tartósan a normál tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutatnak, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-terápia folytatásának előnyeit a jelentős mértékű májtoxicitás lehetséges kockázataival összevetve kell mérlegelni. Az ilyen betegek esetében fontolóra kell venni a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

Azon betegek esetében, akik egyéb, májtoxicitással összefüggésbe hozható gyógyszereket szednek, ajánlatos a májenzimeket is monitorozni.

Májat érintő események

A forgalomba hozatalt követően májelégtelenség előfordulásáról számoltak be olyan betegeknél, akiknek nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb, azonosítható rizikótényezőjük (lásd 4.8 pont). A májenzimszintek monitorozását előzetesen fennálló májműködési zavar vagy egyéb rizikótényező jelenlététől függetlenül, minden beteg esetében mérlegelni kell.

Egyidejű HIV és hepatitis B (HBV) vagy C vírus (HCV) fertőzésben szenvedő betegek

Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek, akik CART-ot kapnak, fokozottan veszélyeztetettek súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű hepatikus mellékhatások kialakulása szempontjából.

A hepatitis B vírussal és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének optimális kezelése érdekében az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális útmutatásokat.

Amennyiben egyidejűleg hepatitis B és C elleni antivirális kezelés is alkalmazásra kerül, kérjük, kövesse az illető gyógyszerek alkalmazási előírásait.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil gyógyszerbiztonsági jellemzőit és hatásosságát mindeddig nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzés kezelésével kapcsolatban. Farmakodinámiai vizsgálatokban az emtricitabin és a tenofovir, külön-külön és kombinálva, egyaránt aktívnak mutatkozott a HBV-vel szemben (lásd 5.1 pont). Korlátozott klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil, a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia részeként, HBV-ellenes aktivitást mutat. Egyidejűleg HIV és HBV-fertőzésben szenvedő betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésének felfüggesztése a hepatitis súlyos, akut fellángolásaival járhat. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést abbahagyó, egyidejű HIV és HBV-fertőzésben is szenvedő betegek állapotát az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés befejezése után legalább négy hónapon át figyelemmel kell követni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Megfelelő esetben a hepatitis B terápia újrakezdése indokolt. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrózisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem ajánlott, mivel a hepatitis kezelést követő fellángolása hepaticus dekompenzációhoz vezethet.

QTc-megnyúlás

Efavirenz alkalmazása esetén QTc-megnyúlást észleltek (lásd 4.5 és 5.1 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a *torsades de pointes* fokozott kockázata áll fenn, vagy akiknél olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyeknél ismert a *torsades de pointes* kockázata, vegye fontolóra az efavirenz/emtricitabin/tenofovir helyett alternatív készítmények alkalmazását.

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzrel kezelt betegek esetében pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. Úgy tűnik, hogy a kórtörténetben szereplő pszichiátriai rendellenességek fokozzák a súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázatát. Különösen a korábban depresszióban szenvedőknél nőtt meg a súlyos depresszió gyakorisága. A forgalomba hozatalt követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket és pszichózisszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben olyan tüneteket észlelnek, mint a súlyos depresszió, pszichózis vagy öngyilkossági gondolatok, azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Az orvos értékeli, hogy fennáll-e annak a lehetősége, hogy a tünetek az efavirenz alkalmazása miatt léptek fel, és amennyiben igen, eldönti, hogy a terápia folytatásának kockázata meghaladja-e a terápia várható hasznát (lásd 4.8 pont).

Idegrendszeri tünetek

Klinikai vizsgálatok során a napi 600 mg efavirenzrel kezelt betegeknél gyakran jelentették a következő (és egyéb) mellékhatásokat: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációképtelenség zavara és rossz álmok. Az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxilal végzett klinikai vizsgálatok során szédülést figyeltek meg. Az emtricitabinnal végzett klinikai vizsgálatok során fejfájást is jelentettek (lásd 4.8 pont). Az efavirenzrel összefüggő idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia 1-2. napján jelentkeznek és 2-4 héten belül általában megszűnnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ezek a gyakori tünetek jelentkezésük után a terápia folytatásával valószínűleg javulni fognak és nem vonják magukkal a kevésbé gyakori pszichiátriai tünetek felléptét.

Görcsrohamok

Az efavirenz alkalmazása során ritka esetekben görcsöket figyeltek meg, általában olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében ismert görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó antikonvulzív gyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerköcsönhatási vizsgálat során a karbamazepin és az efavirenz együttes alkalmazásakor a karbamazepin plazmakoncentrációja csökkent (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében görcsroham szerepel, minden esetben óvatosan kell eljárni a kezelés során.

Vesekárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő betegeknél nem javasolt. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil dózismódosítására van szükség, melyet a kombinált tablettával nem lehet elérni (lásd 4.2 és 5.2 pontok). Kerülendő az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nefrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a nefrotoxikus hatóanyag (pl. aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2) egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Tenofovir-dizoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisu vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt valamilyen NSAID-vel együtt alkalmazzák.

A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatininszintről, hypophosphataemiáról és proximalis tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérumszulfát szint)

monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, három havi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodott vagy vesekárosodás által veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Ha bármelyik, efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kezelt beteg szérum foszfátszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance < 50 ml/perc-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációs készítmény és az egyes hatóanyagok adagolási intervalluma nem módosítható olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke < 50 ml/perc alá, vagy a szérum foszfátszintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelést meg kell szakítani. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg. Ahol az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil valamely hatóanyaga miatt indokolttá válik a kezelés megszakítása, vagy ahol dózismódosításra van szükség, az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítmények formájában elérhető.

Csontozatot érő hatások

Egy 144 hetes, kontrollos klinikai vizsgálatban (GS-99-903) – amit antiretrovirális szerrel korábban nem kezelt betegeken végeztek – a tenofovir-dizoproxilt lamivudinval és efavirenzzel kombinált sztavudinnal hasonlították össze. Mindkét kezelt csoportban a csípő és a gerinc csontsűrűségének (bone mineral density, BMD) kismértékű csökkenését figyelték meg. A gerinc csontsűrűségének csökkenése, illetve a csont biomarkerek kezdeti értékeihez viszonyított változásai a 144. héten szignifikánsan nagyobbak voltak a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban. A csípő csontsűrűségének csökkenése ebben a csoportban a 96. hétig szignifikánsan nagyobb volt. A 144. hét során azonban ebben a vizsgálatban a csonttörés veszélye nem bizonyult nagyobbak, és nem tapasztaltak klinikailag számottevő csontrendellenességeket.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitorot tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknél tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont állapotára és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozotttságára, azoknál az osteoporosisos betegeknél, akiknél magas a törések kockázata, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

A csontrendellenességek, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amelyek néha csonttöréshez vezetnek, a vese tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális tubulopathiával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

A tenofovir-dizoproxil a csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését is okozhatja.

Amennyiben gyanítható a csontrendellenességek megjelenése, vagy azt kimutatják, megfelelő szakemberhez kell fordulni.

Bőrkiütés

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyes összetevőivel folytatott klinikai vizsgálatokban enyhe, közepesúlyos bőrkiütés jelentkezéséről számoltak be, amely a terápia folytatásakor rendszerint megszűnik. A megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javíthatja a kezelés tolerálhatóságát, és gyorsíthatja a kiütés megszűnését. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál észleltek hólyagképződéssel, váladékozással kísért hámleválással vagy fekélyképződéssel járó súlyos kiütést. Az erythema multiforme vagy a Stevens–Johnson-szindróma előfordulási gyakorisága hozzávetőlegesen 0,1%-osnak bizonyult. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél hólyagképződéssel, hámlással, nyálkahártya-elváltozásokkal vagy lázzal együtt súlyos kiütés alakul ki. Az efavirenzzel szerzett tapasztalatok korlátozottak az olyan betegeknél, akiknél abbahagyták a más nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI) osztályba tartozó antiretrovirális szerek alkalmazását. Nem javasolt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása az olyan betegeknél, akiknél egy, az NNRTI-csoportba tartozó gyógyszer alkalmazása életveszélyes bőrreakciót (pl. Stevens–Johnson-szindrómát) váltott ki.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrollálásával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematologiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), osteonecrosis eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

HIV-1 mutációkat hordozó betegek

Kerülendő az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan betegeknél, akiknél

K65R, M184V/I vagy K103N mutációt hordozó HIV-1 jelent meg (lásd 4.1 és 5.1 pontok).

Idősek

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve veseműködés, ezért az idős betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxil tartalmaz, ezen összetevők bármelyikénél megfigyelt interakció az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása során is előfordulhat. Interakciós vizsgálatokat ezen hatóanyagokkal csak felnőttek körében végeztek.

Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisz kombináció, ezért nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek azonos hatóanyagokat (emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxil) tartalmaznak. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható együttesen efavirenztartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinnal. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az efavirenz egy *in vivo* CYP3A4-, CYP2B6- és UGT1A1-induktor. Az ezen enzimek szubsztrátumát képező vegyületek csökkent plazmakoncentrációkat mutathatnak, ha efavirennel együtt alkalmazzák azokat. Az efavirenz a CYP2C19- és a CYP2C9-induktora lehet, viszont *in vitro* gátlás is megfigyelhető volt, és az ezen enzimek szubsztrátumaival való együttes alkalmazás nettó hatása nem egyértelmű (lásd 5.2 pont).

Az efavirenz-expozíció fokozódhat olyan gyógyszerekkel (pl.: ritonavirrel) vagy étellel (pl.: grépfrútlé) együttesen adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását. Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövénykészítmények (például: *Ginkgo biloba* kivonatok és közönséges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *Ginkgo biloba* kivonatokkal történő együttes alkalmazás nem javallott (lásd 4.4 pont).

In vitro és klinikai farmakokinetikai kölcsönhatási vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabint és a tenofovir-dizoproxil más gyógyszerekkel együtt érintő CYP-közvetített kölcsönhatások lehetősége csekély.

A kannabinoidteszttel való kölcsönhatás

Az efavirenz nem kötődik a kannabinoidreceptorokhoz. Az efavirenzt kapó, nem fertőzött és HIV-fertőzött betegeknél a vizeletből végzett kannabinoidteszt esetében álpozitív eredményekről számoltak be bizonyos szűrővizsgálatoknál. Ezekben az esetekben javasolt egy sokkal specifikusabb módszerrel, például gázkromatográfiás/tömegspektrometriás módszerrel, megerősítő vizsgálatot végezni.

Az együttes alkalmazás ellenjavallatai

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem szabad együtt adni terfenadinnal, asztemizollal,

ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metilergonovin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Elbaszvir/grazoprevir

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása elbaszvirral/grazoprevirrel ellenjavallt, mert az az elbaszvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Vorikonazol

Az efavirenz szokásos adagjainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisu kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennél fogva a vorikonazol és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttesen nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil közönséges orbáncfűvel vagy közönséges orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az efavirenz plazmaszintje csökkenthető a közönséges orbáncfű egyidejű használatával, a hatóanyagot metabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék közönséges orbáncfű általi indukciója miatt. Ha a beteg közönséges orbáncfűvet szed, hagyja abba az alkalmazását, majd ellenőrizze a vírus szintjét, valamint lehetőség szerint az efavirenszintjét is. Az efavirenz szintje emelkedhet a közönséges orbáncfű használatának megszakítása után. A közönséges orbáncfű indukciós hatása a kezelés félbeszakítása után még legalább 2 hétig fennállhat (lásd 4.3 pont).

Metamizol

Az efavirenz metamizollal – ami a CYP2B6 és a CYP3A4 metabolizáló enzimek induktora – való együttes alkalmazása az efavirenz plazmakoncentrációjának csökkenését okozhatja, melynek következményeképpen csökkenhet a klinikai hatásosság. Ezért javasolt elővigyázatossággal eljárni a metamizol és az efavirenz egyidejű alkalmazásakor; indokolt esetben monitorozni kell a terápiás választ és/vagy a hatóanyag szinteket.

QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása a QTc-intervallumot ismerten megnyújtó, és esetleg *torsade de pointes*-hez vezető gyógyszerekkel kontraindikált. Ezen gyógyszerek a következők: IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok, neuroleptikumok, antidepresszánsok, bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek, bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos maláriaellenes gyógyszerek és metadon (lásd 4.3 pont).

Az együttes alkalmazás nem javasolt

Atazanavir/ritonavir

Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kombinációban alkalmazott atazanavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. Emiatt az atazanavir/ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 1. táblázat).

Didanozin

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil didanozinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 1. táblázat).

Szofoszbuvir/velpataszvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

A vesén keresztül kiválasztódó gyógyszerek

Mivel az emtricitabin és tenofovir elsősorban a vesén keresztül választódik ki, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása a vesefunkció csökkenését előidéző gyógyszerekkel, illetve az aktív tubuláris szekréció útján történő kiválasztódásért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nefrotoxikus gyógyszerekkel történő együttes vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása kerülendő. Néhány példa – a teljesség igénye nélkül –: aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Prazikvantel

A prazikvantel efavirenzzel történő egyidejű alkalmazás nem javasolt a prazikvantel plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése miatt, fennáll a kezelés sikertelenségének kockázata az efavirenz fokozott májmetabolizmusa miatt. Amennyiben ezen kombináció alkalmazására van szükség, megfontolható a prazikvantel emelt dózisának adása.

Egyéb interakciók

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vagy egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat a lenti 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; a napi kétszeri adagot „b.i.d.”, a napi egyszeri adagot „q.d.” és a 8 óránkénti egyszeri adagot „q8h” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre.

1. táblázat: Interakciók az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vagy egyes összetevői és egyéb gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére		
Proteázinhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) A tenofovir atazanavirral/ritonavirral való együttes alkalmazása megnövekedett tenofovir-expozícióhoz vezetett. A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek között a vesebetegségek kialakulását.	Az atazanavir/ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni)</p> <p>Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni)</p>	<p>Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% – ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 – ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 – ↓ 51)</p> <p>Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% – ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% – ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4 indukció). *Az esti atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d.-vel összehasonlítva, efavirenz nélkül. Az atazanavir C_{min} csökkenése negatívan befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. **korábbi összehasonlításon alapul. Az efavirenz atazanavir/ritonavirral történő együttes adása nem javasolt.</p>	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>*az ajánlott dózisoknál kevesebb; hasonló eredmények várhatók az ajánlott dózisoknál</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4 indukció)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4 gátlás)</p>	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil 800/100 mg darunavirral/ritonavirral kombinálva naponta egyszer szuboptimális darunavir C _{min} -hez vezethet. Ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombináltan alkalmazható darunavirral/ritonavirral, a darunavir/ritonavir 600/100 mg napi kétszeri adagolást kell alkalmazni. A darunavir/ritonavir óvatosan alkalmazandó az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kombinálva. Lásd a ritonavir sort alább. A vesefunkció monitorozása szükséges lehet, különösen társult szisztémás vagy vesebetegségben szenvedő vagy nephrotoxikus szereket szedő betegek esetén.
<p>Darunavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>*az ajánlott dózisonál kevesebb.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	
Darunavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták. Az eltérő eliminációs utak alapján nem várható interakció.	
Fozamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a
Fozamprenavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Fozamprenavir/ritonavir együttesen adható
Fozamprenavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	dózis módosítás nélkül. Lásd a ritonavir sort alább.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Az indinavir-expozíció hasonló csökkenése volt megfigyelhető az indinavir 1000 mg q8h és az efavirenz 600 mg q.d. együttes adása esetén. (CYP3A4 indukció) Az efavirenz és alacsony dózisu ritonavir proteázgátlóval történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.</p>	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kombinációban alkalmazott indinavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A csökkent indinavir-expozíció klinikai jelentősége nem ismert, az efavirenzt és indinavirt tartalmazó adagolási séma kiválasztásakor azonban mindig figyelembe kell venni a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatás mértékét.
Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Indinavir/Tenofovir-dizoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66)</p> <p>A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását.</p>	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kombinációban alkalmazott lopinavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A lopinavir/ritonavir efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes adása nem javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir lágy kapszulák vagy belsőleges oldat/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletták/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	A lopinavir-expozíció jelentős csökkenése, ami szükségessé teszi a lopinavir/ritonavir dózisának módosítását. Efavirennel és két nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóval kombinációban adva a napi kétszeri 533/133 mg lopinavir/ritonavir (lágy kapszula) hasonló lopinavir plazmakoncentrációt eredményezett, mint az efavirenz nélkül naponta kétszer adott 400/100 mg lopinavir/indinavir (korábbi adat). Lopinavir koncentráció: ↓ 30-40% Lopinavir koncentráció: hasonló, mint a naponta kétszer, efavirenz nélkül szedendő lopinavir/ritonavir 400/100 mg esetében. A lopinavir/ritonavir dózis módosítása szükséges efavirennel való együttes adás esetén. Az efavirenz és alacsony dózisu ritonavir proteázgátlóval kombinációban történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC reggel: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) AUC este: ↔ C _{max} reggel: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C _{max} este: ↔ C _{min} reggel: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) C _{min} este: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) (a CYP közvetítette oxidatív metabolizmus gátlása) Amikor 500 mg-os vagy 600 mg-os dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirennel alkalmazták, a kombináció nem volt jól tolerálható (például szédülés, hányinger, paraesthesia, valamint a májenzimszintek emelkedése fordult elő). Nincs elegendő adat az efavirenz kis adagú ritonavirral (100 mg, napi egyszer vagy kétszer) történő alkalmazásának tolerálhatóságára vonatkozóan.	A 600 mg-os dózisban alkalmazott ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttadása nem javallt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alacsony dózisu ritonavirral történő alkalmazása esetén, figyelembe kell venni annak a lehetőségét, hogy az efavirennel kapcsolatos nemkívánatos események incidenciája növekedhet a lehetséges farmakodinámiai interakció miatt.
Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szakvinavir/ritonavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az efavirenz és alacsony dózisu ritonavir proteázgátlóval kombinációban történő együttadását lásd a fenti, ritonavirról szóló pontban.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal együtt adott szakvinavir/ritonavir adagolásával kapcsolatban nem

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szakvinavir/ritonavir/Tenofovir-dizoproxil	Nem jelentkezett klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció a tenofovir-dizoproxil és a ritonavirral erősített szakvinavir együttes adásakor.	áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat. A szakvinavir/ritonavir és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása nem javasolt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szakvinavirral, mint egyedüli proteázinhibitorral történő együttes alkalmazása nem javasolt.
Szakvinavir/ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
CCR5 antagonisták		
Maravirok/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Az efavirenz koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirokot tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazási előírását.
Maravirok/Tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ A tenofovir koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	
Maravirok/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Integráz strand transzfer inhibitorok		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg egyszeri adag/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a raltegravir együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül.
Raltegravir/Tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
NRTI-k és NNRTI-k		
NRTI-k/Efavirenz	Az efavirenz és más NRTI-k közötti specifikus kölcsönhatásokat – a lamivudin, zidovudin és tenofovir-dizoproxil kivételével – nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem találtak, és ilyenek nem várhatók, mivel az NRTI-k más reakcióúton metabolizálódnak, mint az efavirenz, ezért nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	A lamivudin és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevője, az emtricitabin, közötti hasonlóság miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem alkalmazható egyidejűleg a lamivudinnal (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
NNRTI-k/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Mivel hatásosság és biztonságosság szempontjából két NNRTI használata sem bizonyult előnyösnek, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és egyéb NNRTI együttadása nem javasolt.
Didanozin/Tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása 40-60%-os szisztémás didanozin-expozíció fokozódásához vezet.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt. A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozinszint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisu didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.
Didanozin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	
Didanozin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Antivirális szerek hepatitis C kezelésére		

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Elbaszvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbaszvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4- vagy P-gp-indukció – az elbasvirra gyakorolt hatás)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4- vagy P-gp-indukció – a grazoprevirre gyakorolt hatás)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása elbaszvirral/grazoprevirrel ellenjavallt, mert az az elbaszvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet. Ez a hatás az elbaszvir/grazoprevir plazmakoncentrációja jelentős csökkenésének tulajdonítható, amit a CYP3A4- vagy a P-gp-indukció okoz. További információkat lásd az elbaszvir/grazoprevir alkalmazási előírásában.
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<p>Várható: Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓</p>	A glecaprevir/pibrentasvir és az efavirenz, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevőjének egyidejű alkalmazása mellett a glecaprevir és pibrentasvir plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható, ez pedig a terápiás hatás csökkenéséhez vezet. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil glecaprevirrel/pibrentasvirrel való együttes adása nem ajánlott. További információkért olvassa el a glecaprevir és pibrentasvir alkalmazási előírását.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24)</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 – ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)</p>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir expozíció elősegítheti a tenofovir dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 – ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 – ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 – ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 – ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 – ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 – ↑ 143)</p>	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása várhatóan csökkenti a velpataszvir és a voxilaprevir plazmakoncentrációt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szofoszbuvirral/velpataszvirral vagy szofoszbuvirral/velpataszvirrel/voxilaprevirrel együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Az interakciókat csak szofoszbuvirral/velpataszvirrel vizsgálták. <i>Várható:</i> Voxilaprevir	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 – ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C _{min} : ↔	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir dózismódosítás nélkül együtt adható.
Antibiotikumok		
Klaritromicin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 – ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroxiemetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 – ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz és klaritromicin kombinációjával kezelt nem fertőzött önkéntesek 46%-ánál alakult ki bőrkiütés.	A klaritromicin plazmaszintjeiben bekövetkezett jelen változások klinikai jelentősége nem ismert. A klaritromicin helyett alternatív készítmények alkalmazását (pl.: azitromicin) lehet fontolóra venni. Egyéb makrolid antibiotikumok, például eritromicin efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttadását nem vizsgálták.
Klaritromicin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Klaritromicin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Mycobaktérium-ellenes készítmények		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4 indukció)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes adás esetén a rifabutin napi adagját 50%-kal emelni kell, illetve azokban az esetekben, amikor az adagolási séma szerint a rifabutint heti 2-3 alkalommal adják efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kombinációban, a
Rifabutin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Rifabutin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	rifabutin adagját meg lehet kétszerezni. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5. 2 pont).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4 és CYP2B6 indukció)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a rifampicin legalább 50 kg testsúlyú betegeknél történő együttes szedése esetén további
Rifampicin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	200 mg/napi (összesen 800 mg) efavirenz biztosíthatja a rifampicin nélkül szedett napi 600 mg efavirenz adaghoz hasonló expozíciót. Ennek a dózismódosításnak a klinikai hatását nem határozták meg megfelelően.
Rifampicin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni toleranciát és a virológiai választ (lásd 5.2 pont). Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes adáskor a rifampicin adagjának korrekcióját nem javasolják.
Gombaellenes készítmények		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (az itraconazol-expozíció csökkenése: CYP3A4 indukció) Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kombinációban alkalmazott itraconazol esetében nem adható meg javasolt adag, megfontolandó az egyéb gombaellenes kezelés alkalmazása.
Itrakonazol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Itrakonazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pozakonazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukció)	A pozakonazol és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes alkalmazása kerülendő, kivéve,

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Pozakonazol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	ha a beteg számára várható előny meghaladja a kockázatot.
Pozakonazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (az oxidatív metabolizmus kompetitív gátlása) Az efavirenz szokásos adagjainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).	Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennélfogva a vorikonazol és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttesen nem alkalmazható.
Vorikonazol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vorikonazol/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Malária elleni szerek		
Artemeter/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg tableta, egyenként 4 tablettából álló 6 dózis 3 napon keresztül/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidro-artemizinin (aktív metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az artemeter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációja a malária elleni hatékonyság csökkenését eredményezheti, óvatosan kell eljárni az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és az artemeter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Artemeter/Lumefantrin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Artemeter/Lumefantrin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atovakon és proguanil hidroklorid/Efavirenz (250/100 mg egyszeri dózis/600 mg q.d.)	Atovakon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakon/proguanil efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő egyidejű alkalmazása kerülendő.
Atovakon és proguanil hidroklorid/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atovakon és proguanil hidroklorid/Tenofovir dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIKONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 – ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 – ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 – ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 – ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 – ↓ 53) (a karbamazepin-expozíció csökkenése: CYP3A4 indukció; az efavirenz-expozíció csökkenése: CYP3A4 és CYP2B6 indukció)</p> <p>Az efavirenz vagy a karbamazepin nagyobb dózisainak együttes alkalmazását nem vizsgálták.</p>	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil karbamazepinnel történő együttes alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlást nem lehet megállapítani. Mérlegelni kell egy alternatív antikonvulzív kezelés alkalmazását. A karbamazepin plazmaszintjét időszakosan monitorozni kell.
Karbamazepin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Karbamazepin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fenitoin, Fenobarbitál, és egyéb olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai	Az interakciót efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxilal nem vizsgálták. Efavirenzzel együtt adva a fenitoin, fenobarbitál és más olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai esetében fennáll a plazmakoncentráció csökkenésének vagy növekedésének lehetősége.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil olyan antikonvulzív készítménnyel történő együttadásakor, mely a CYP izozim szubsztrátja, az antikonvulzív készítmény rendszeres monitorozása szükséges.
Valproinsav/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős hatás az efavirenz farmakokinetikájára. A korlátozott mennyiségű adat alapján nincs klinikailag jelentős hatás a valproinsav farmakokinetikájára.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a valproinsav együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül. A betegeknek a rohamok korlátozása érdekében monitorozni kell.
Valproinsav/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Valproinsav/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel a vigabatrin és a gabapentin kizárólagosan a vizelettel, változatlan formában választódnak ki, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a vigabatrin vagy gabapentin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Vigabatrin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vigabatrin/Tenofovir-dizoproxil Gabapentin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIKOAGULÁNSOK		

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A warfarin vagy acenokumarol plazmakoncentrációját és hatásait az efavirenz potenciálisan növelheti vagy csökkentheti.	Szükséges lehet a warfarin vagy acenokumarol dózis módosítása az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal való együttes alkalmazás esetén.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI-k)		
Szertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Szertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásakor a szertralin dózisének a klinikai hatás függvényében kell emelni.
Szertralin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szertralin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a paroxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Paroxetin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Paroxetin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fluoxetin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Mivel a fluoxetin a paroxetinéhez hasonló metabolikus profillal – vagyis erős CYP2D6-gátló hatással – rendelkezik, a fluoxetin esetében sem várható interakció.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a fluoxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Fluoxetin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fluoxetin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Norepinefrin és dopamin reuptake inhibitor		
Bupropion/Efavirenz [150 mg egyszeri dózis (fenntartott kibocsátás)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 47) Hidroxi-bupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 indukálás)	A bupropion dózis növekedését a klinikai reakcióval kell irányítani, de a bupropion maximálisan ajánlott dózisének túllépni tilos. Dózismódosítás nem szükséges az efavirenzhez.
Bupropion/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Bupropion/Tenofovir dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kalciumcsatorna-blokkolók		

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75)</p> <p>Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75)</p> <p>N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz farmakokinetikai jellemzőinek enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.</p>	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásakor a diltiazem dózisének módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását).
Diltiazem/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Diltiazem/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin és Nikardipin	Az interakciót efavirennel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxilal nem vizsgálták. Amikor az efavirent olyan kalciumcsatorna-blokkolóval alkalmazzák együtt, mely a CYP3A4 enzim szubsztrátja, fennáll annak a lehetősége, hogy a kalciumcsatorna-blokkoló plazmakoncentrációja lecsökken.	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásakor a kalciumcsatorna-blokkoló dózisének módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalciumcsatorna-blokkoló alkalmazási előírását).
LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG Co-A reduktáz inhibitorok		
Atorvasztatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26)</p> <p>2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23)</p> <p>4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51)</p> <p>Összes aktív HMG Co-A reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)</p>	A koleszterinszintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet az atorvasztatin dózis módosítása az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal való együttes alkalmazása esetén (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását).
Atorvasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atorvasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Pravasztatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravasztatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)	A koleszterinszintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a pravasztatin dózismódosítására az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal való együttes alkalmazása esetén (lásd a pravasztatin alkalmazási előírását).
Pravasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pravasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szimvasztatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Összes aktív HMG Co-A redukáz inhibitor: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz atorvasztatinnal, pravasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő együttadása nem befolyásolta az efavirenz AUC vagy C _{max} értékeit.	A koleszterinszintet rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a szimvasztatin dózismódosítására az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal való együttes alkalmazása esetén (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását).
Szimvasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szimvasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Roszuvasztatin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A roszuvasztatin főleg a székllettel kerül kiválasztásra változatlan formában, így az efavirenzzel interakció nem várható.	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a roszuvasztatin együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül.
Roszuvasztatin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Roszuvasztatin/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Orális: Etinil- ösztadiol+Norgesztimát/Efavirenz (0,035 mg +0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 – ↓ 25) Norelgesztromin (aktív metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 – ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgesztrel (aktív metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 – ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 – ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 – ↓ 90) (metabolizmus indukciója) Efavirenz: nincs klinikailag jelentős interakció Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Etinil-ösztadiol/Tenofovir-dizoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgesztimát/Etinil-ösztadiol/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Injekció: Depo-medroxiprogesteron-acetát (DMPA)/Efavirenz (150 mg im. egyszeri adag DMPA)	Egy 3 hónapos gyógyszerkölcsonhatási vizsgálat során nem találtak szignifikáns különbséget az MPA farmakokinetikájának paramétereiben az efavirenzt tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesülő és az antiretrovirális kezelésben nem részesülő betegek körében. Hasonló eredményeket találtak más kutatók is, habár a második vizsgálat során a plazma MPA szintek nagyobb különbségeket mutattak. Mindkét vizsgálat során az efavirenzt és DMPA-t kapó betegek plazma progesteron szintje alacsony maradt, ami konzisztens az ovuláció szuppressziójával.	A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat miatt, a hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
DMPA/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
DMPA/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Implantátum: Etonogesztrel/Efavirenz	Az etonogesztrel csökkent expozíciója várható (CYP3A4 indukció). A forgalomba hozatalt követően esetenként az etonogesztrellel történő fogamzásgátlás hatástalanságát jelentették efavirenzt szedő betegek esetén.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Etonogesztrel/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Etonogesztrel/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (például ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. ↓ immunszuppresszáns-expozíció várható (CYP3A4 indukció). Ezeknek az immunszuppresszánsoknak várhatóan nincs hatása az efavirenz expozíciójára.	Szükségessé válhat az immunszuppresszánsok dózismódosítása. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése vagy leállítása után legalább két héten át javasolt gondosan

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A hatóanyagszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Takrolimusz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	<p>Takrolimusz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Tenofovir-dizoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p>	monitorozni az immunszuppresszáns koncentrációját (a stabil koncentráció eléréséig).
ÓPIÁTOK		
Metadon/Efavirenz (35- 100 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4 indukció)</p> <p>Egy HIV-fertőzött, iv. drogokat fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenz metadonnal történő együttes adása a metadon plazmaszintjének csökkenését, és ópiátelvonási tünetek megjelenését idézte elő. Az elvonási tünetek enyhítése érdekében a metadon dózisát átlagosan 22%-kal növelték.</p>	Az efavirenz/emtricitabine/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazás kerülendő a QTc-intervallum megnyúlása miatt (lásd 4.3 pont).
Metadon/Tenofovir-dizoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Metadon: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	
Metadon/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	<p>Buprenorfin: AUC: ↓ 50%</p> <p>Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71%</p> <p>Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.</p>	A buprenorfin-expozíció csökkenésének ellenére egy betegnél sem jelentkeztek megvonási tünetek. A buprenorfin dózis módosítása nem feltétlenül szükséges az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal való együttes alkalmazás esetén.
Buprenorfin/naloxon/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Buprenorfin/naloxon/Tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

¹ A szofosbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

Egyéb gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Nem tapasztaltak klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatásokat efavirenz és azitromicin, cetirizin, fozamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudin, alumínium-/magnézium-hidroxidot tartalmazó gyomorsavlekötők, famotidin vagy flukonazol együttes alkalmazásakor. Az efavirenz és egyéb azol gombaellenes szerek (pl.: ketokonazol) esetleges interakcióit nem vizsgálták.

Emtricitabin és sztavudin, zidovudin vagy famciklovir együttes alkalmazásakor nem tapasztaltak klinikailag jelentős kölcsönhatást. A tenofovir-dizoproxil és az emtricitabin vagy ribavirin együttes alkalmazása esetén klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatást nem tapasztaltak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők (lásd alább és 5.3 pont)

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedő nőknek el kell kerülniük a teherbe esést. A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell elvégezni az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése előtt.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedése mellett minden esetben mechanikus fogamzásgátlást is kell alkalmazni az egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. a szájon át szedett vagy más hormonális fogamzásgátlók, lásd 4.5 pont) mellett. Az efavirenz hosszú felezési ideje miatt az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedésének abbahagyását követő 12 hét során ajánlatos megfelelő fogamzásgátlást alkalmazni.

Terhesség

Efavirenz

Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáródási rendellenességeknek megfeleltethető eltérésekről, ide értve a meningomyelokélet, melyeknél az expozíció minden esetben olyan anyáknál következett be, akik az első trimeszterben kaptak efavirenzt tartalmazó kezelést (kivéve minden efavirenz-tartalmú fix kombinációs tablettát). A fix dózisú, efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmazó kombinációs tabletták alkalmazása mellett két további (1 prospektív és 1 retrospektív) esetet jelentettek, köztük olyan eseményeket is, amelyek a velőcsőzáródási rendellenességekkel konzisztensek voltak. Ezen események és az efavirenz alkalmazása között nem mutattak ki ok-okozati összefüggést, az esetleges kapcsolat közöttük ismeretlen. Mivel a velőcsőzáródási rendellenességek a magzati fejlődés első 4 hetében alakulnak ki (a velőcső záródásának ideje alatt), ez a potenciális kockázat érintheti a terhesség első trimeszterében efavirenzt kapó nőket.

2013. júliusáig a retrovírus-elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisába 904 prospektív jelentés érkezett a terhesség első trimeszterében bekövetkező efavirenztartalmú kezelési sémák alkalmazásáról, melyek közül 766 élveszületéssel végződött. A jelentések alapján egy gyermeknek velőcsőzáródási rendellenessége volt, az egyéb születési rendellenességek gyakorisága és típusai pedig hasonlítottak az efavirenzt nem tartalmazó kezelésnek kitett gyermekek és a HIV-negatív kontrollszemélyek körében megfigyeltékhez. Az általános népesség körében a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulási aránya 0,5-1 eset 1000 élveszületésre vetítve.

Fejlődési rendellenességeket észleltek az efavirenzzel kezelt majmok magzatainál (lásd 5.3 pont).

Emtricitabin és tenofovir-dizoproxil

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatív vagy főtális/neonatalis toxicitást. Az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő

klinikai állapota szükségessé teszi az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxilal történő kezelést.

Szoptatás

Kimutatták, hogy az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermeke/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil humán alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazolták az efavirenz, emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt káros hatását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, azonban mind az efavirenz, mind az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kezelés során szédülés lépett fel. Az efavirenz ezenkívül ronthatja az összpontosítási képességet és/vagy aluszékonyságot eredményezhet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha e tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kombinációját 460 betegen vizsgálták egyrészt a fix kombinációjú efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil tabletták formájában (AI266073 sz. vizsgálat), másrészt mint alkotórészterméket (GS-01-934 sz. vizsgálat). A mellékhatások általában megegyeztek azokkal, amelyeket a korábbi vizsgálatokban az egyes hatóanyagok esetében észleltek. A leggyakrabban jelentett mellékhatások lehetséges módon vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal az AI266073 sz. vizsgálat során, ahol a max. 48 héten át kezelt betegek között előfordultak pszichiátriai kórképek (16%), idegrendszeri betegségek (13%) és emésztőrendszeri tünetek (7%).

Súlyos bőrreakciókról, pl. Stevens–Johnson-szindrómáról és erythema multiforméról; neuropszichiátriai mellékhatásokról (köztük súlyos depresszió, öngyilkosság eredetű halál, pszichózisszerű magatartás, görcsrohamok); súlyos, a májat érintő eseményekről, pancreatitisről és tejsavas acidózisról (ami néha halálos volt) számoltak be.

Ritkán beszámoltak vesekárosodásról, veseelégtelenségről vagy nem gyakran előforduló proximális renális tubulopathia eseményekről is (köztük Fanconi-szindrómáról), melyek néha csont rendellenességekhez vezettek (ritkán törésekhez hozzájáruló módon). Ajánlatos figyelemmel kísérni a vesefunkciót azoknál a betegeknél, akik efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-t kapnak (lásd 4.4 pont).

HIV-vel HBV-vel is feltöltött betegeknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés abbahagyása a hepatitis akut súlyosbodásával járhat együtt (lásd 4.4 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil étellel együtt történő bevétele növelheti az efavirenz-

expozíciót és a mellékhatások gyakoriságának növekedését okozhatják (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kapcsolatos és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkotórészeinek antiretrovirális kombinációs kezelésekkel összefüggő klinikai vizsgálatok eredményeiből és a forgalomba hozatal követő tapasztalatok alapján ismertek, s ezeket foglalja össze a lenti 2. táblázat szervrendszerek, abszolút gyakoriság és a mellékhatásokat kiváltó efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-összetevők szerint. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások a súlyosság csökkenésének sorrendjében szerepelnek. A gyakoriság meghatározásai: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő mellékhatások

Az AI266073 sz. vizsgálat során (48 hét; n = 203) észlelt, a kezelés során megjelent mellékhatások, amelyek lehetséges vagy valószínű összefüggésben álltak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal, és amelyeket nem hoztak összefüggésbe az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyes hatóanyagaival, a következők voltak:

Gyakori:

- anorexia

Nem gyakori:

- szájszárazság
- inkoherens beszéd
- fokozott étvágy
- csökkent libidó
- myalgia

2. táblázat: Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal társított mellékhatások azon efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-összetevők szerint, melyeknek a mellékhatások tulajdoníthatók

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Gyakori		neutropenia	
Nem gyakori		anaemia ¹	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>			
Gyakori		allergiás reakciók	
Nem gyakori	túlérzékenység		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>			
Nagyon gyakori			hypophosphataemia ²
Gyakori	hypertriglyceridaemia ³	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori	hypercholesterinaemia ³		hypokalaemia ²
Ritka			tejsavas acidózis
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>			
Gyakori	depresszió (1,6%-a súlyos) ³ , szorongás ³ , szokatlan álmok ³ , álmatlanság ³	szokatlan álmok, álmatlanság	

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
Nem gyakori	öngyilkossági kísérlet ³ , öngyilkossági gondolatok ³ , pszichózis ³ , mánia ³ , paranoia ³ , hallucináció ³ , eufória ³ , érzelmi labilitás ³ , zavarodottság ³ , agresszió ³ , katatónia ³		
Ritka	befejezett öngyilkosság ^{3,4} , téveszmék ^{3,4} , neurózis ^{3,4}		
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>			
Nagyon gyakori		fejfájás	szédülés
Gyakori	cerebellaris koordinációs és egyensúlyi zavarok ³ , aluszékonyosság (2,0%) ³ , fejfájás (5,7%) ³ , figyelemzavar (3,6%) ³ , szédülés (8,5%) ³	szédülés	fejfájás
Nem gyakori	konvulzió ³ , amnézia ³ , rendellenes gondolkodás ³ , ataxia ³ , egyensúlyzavar ³ , agitáció ³ , reszketés		
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>			
Nem gyakori	homályos látás		
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>			
Nem gyakori	tinnitus, vertigo		
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>			
Nem gyakori	kipirulás		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>			
Nagyon gyakori		hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, hányinger	emelkedett amilázsint, beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérum lipázsint, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia	hasi fájdalom, hasi distensio, flatulencia
Nem gyakori	pancreatitis		pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>			
Gyakori	emelkedett glutamát- oxálacetát transzamináz GOT(ASAT), glutamát-piruvát transzamináz GPT(ALAT), emelkedett gamma- glutamil-transzferáz (GGT)	emelkedett szérum GOT(ASAT)-szint és/vagy emelkedett szérum GPT(ALAT)- szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzaminázszintek
Nem gyakori	akut hepatitis		
Ritka	májelgtelenség ^{3,4}		steatosis hepatis, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>			

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
Nagyon gyakori	bőrkiütés (középsúlyos-súlyos, 11,6%; minden fokozat, 18%) ³		kiütés
Gyakori	pruritus	vesiculobullusos kiütés, pustularis bőrkiütés, maculopapulosus bőrkiütés, bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) ¹	
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme ³ , súlyos bőrkiütés (< 1%)	angiooedema ⁴	
Ritka	fotoallergiás dermatitis		angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>			
Nagyon gyakori		emelkedett kreatinkinázszint	
Nem gyakori			rhabdomyolysis ² , izomgyengeség ²
Ritka			osteomalacia (csontfájdalommal és ritkán csonttöréssel jelentkezhet) ^{2,4} , myopathia ²
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>			
Nem gyakori			emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka			veseelégtelenség (akut és krónikus), akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut interstitialis nephritist is) ⁴ , nefrogén diabetes insipidus
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>			
Nem gyakori	gynaecomastia		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>			
Nagyon gyakori			fáradtság
Gyakori	kimerültség	fájdalom, fáradtság	

¹Az anaemia gyakori, a bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) pedig nagyon gyakori volt, amikor az emtricitabint gyermekgyógyászati betegeknek alkalmazták.

²Ez a mellékhatás a proximális renális tubulopathia következményeként fordulhat elő. Amennyiben ez az állapot nem áll fenn, akkor ez a mellékhatás nincs ok-okozati összefüggésben a tenofovir-dizoproxillal.

³A további részleteket lásd a 4.8 pontban, a Kiválasztott mellékhatások leírása c. részben

⁴Ezt a mellékhatást az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil esetében is a forgalomba hozatal követő ellenőrzés során figyelték meg. A gyakorisági kategóriát a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt (n = 3969), vagy a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban emtricitabint kapó (n = 1563), illetve a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és a kiterjesztett hozzáférési programban részt vett tenofovir-dizoproxilt kapó (n = 7319) betegek létszáma alapján elvégzett statisztikai számítással határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

Az efavirenz klinikai vizsgálataiban a kiütések rendszerint enyhe-közepesen súlyos maculopapulosus bőrkiütések voltak, melyek az efavirenzkezelés megkezdését követő két héten belül jelentkeztek. A legtöbb betegnél a bőrkiütés az efavirenzkezelés folytatása esetén egy hónapon belül megszűnt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil adása folytatható azoknál a betegeknek, akiknél a terápiát

kiütés miatt szakították félbe. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásának újrakezdésekor megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javasolt.

Pszichiátriai tünetek

Fokozott a 2. táblázat efavirenzre vonatkozó oszlopában feltüntetett, súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázata azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek.

Idegrendszeri tünetek

Idegrendszeri tünetek gyakoriak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik összetevőjével, az efavirenzzel kapcsolatosan. Az efavirenz klinikai kontrollos vizsgálataiban a betegek 19%-a észlelt közepesen súlyos-súlyos (2% súlyos) idegrendszeri tüneteket, és a betegek 2%-a hagyta abba a kezelést ilyen tünetek miatt. Ezek rendszerint az efavirenz-terápia első 1-2 napjában kezdődtek, és az első 2-4 hét után rendszerint megszűntek. Gyakrabban léphetnek fel, ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil étellel együtt veszik be, ami valószínűleg az efavirenz megnövekedett plazmaszintjeinek tulajdonítható (lásd 5.2 pont). Úgy tűnik, hogy a gyógyszer lefekvés előtti bevétele javítja a tünetek tolerálhatóságát (lásd 4.2 pont).

Efavirenz által okozott májelégtelenség

A forgalomba hozatalt követően bejelentett májelégtelenséget (olyan eseteket is beleértve, amikor a betegeknél nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb azonosítható rizikótényezőjük) olykor fulmináns lefolyás jellemezte, és néhány esetben májátültetésig vagy a beteg haláláig progrediált.

Vesekárosodás

Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vesekárosodást okozhat, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont, A biztonságossági profil összefoglalása). A proximális renális tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben (CPT C osztály) (lásd 4.3 pont) szenvedő, vagy más, egyidejűleg alkalmazott, ismert tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Tizennyolc évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén nem állnak rendelkezésre megfelelő biztonságossági adatok. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve veseműködés, ezért az idős betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden, enyhe vesekárosodásban szenvedő, efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kezelt betegnél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

HIV/HBV vagy HCV vírussal is fertőzött betegek

A GS-01-934 sz. vizsgálatban csak korlátozott számban voltak HBV (n = 13), illetve HCV (n = 26) vírussal is fertőzött betegek. Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil mellékhatásprofilja HIV és HBV vírussal, illetve HIV és HCV vírussal egyaránt fertőzött betegek esetében hasonló volt ahhoz, amit a kizárólag HIV-fertőzött betegeknél figyeltek meg. Ugyanakkor, amint az ebben a betegcsoportban várható volt, az GOT/ASAT és GPT/ALAT növekedés sokkal gyakoribb volt, mint általában a HIV-fertőzött betegek esetében.

A hepatitis súlyosbodása a kezelés megszakítását követően

HBV vírussal is fertőzött HIV-betegek esetében a kezelés megszakítását követően klinikailag és laboratóriumi vizsgálatokkal igazolható hepatitis alakulhat ki (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Egyes betegek, akik véletlenül naponta kétszer 600 mg dózisban vették be az efavirenzt, az idegrendszeri tünetek fokozott jelentkezéséről számoltak be. Egy beteg önkéntelen izomösszehúzóásokat tapasztalt.

Kezelés

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az aktív szén esetleges alkalmazása elősegíti a fel nem szívódott efavirenz szervezetből való eltávolítását. Az efavirenz túlادagolásának specifikus ellenszere nincs. Mivel az efavirenz erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentősebb mennyiséget el lehetne távolítani a vérből.

Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e

peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vírusellenes szerek szisztémás alkalmazásra, vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR06

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az efavirenz a HIV-1 nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlója (NNRTI). Az efavirenz a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem-kompetitív inhibitora, és nem gátolja jelentős mértékben a HIV-2 RT-t, illetve a celluláris DNS-polimerázokat (α , β , γ vagy δ). Az emtricitabin citidin nukleozidanalóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovirrál alakul, amely az adenozin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja.

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimek foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálódva teljes mértékben foszforilálódhat. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

Kardiális elektrofiziológia

Az efavirenznek a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatását pozitív és placebo-kontrollos, rögzített egyszekvenciájú 3-periódusos, háromkaros keresztezéses QT vizsgálatban értékelték 58 egészséges, CYP2B6 polimorfizmussal rendelkező vizsgálati alanyánál. Az efavirenz átlagos C_{max} értéke a CYP2B6 *6/*6 genotípusú betegeknél a 14 napon át alkalmazott 600 mg-os dózist követően 2,25-szöröse volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú betegek átlagos C_{max} értékének. Az efavirenz-koncentráció és a QTc-megnyúlás között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció-QTc összefüggés alapján az átlagos QTc megnyúlás és a konfidencia intervallum 90%-os felső értéke 8,7 millimásodperc és 11,3 millimásodperc volt a CYP2B6*6/*6 genotípusú betegeknél a 14 napon át alkalmazott napi 600 mg-os dózis esetén (lásd 4.5 pont).

In vitro vírusellenes aktivitás

Az efavirenz a legtöbb olyan izolátum ellen, amely nem a B kládba tartozik (A, AE, AG, C, D, F, G, J és N altípus) vírusellenes aktivitást mutatott, de az O-csoportba tartozó vírusok ellen csak csökkent vírusellenes aktivitással bírt. Az emtricitabin a HIV-1 A, B, C, D, E, F és G kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. A tenofovir a HIV-1 A, B, C, D, E, F, G és O kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. Mind az emtricitabin, mint a tenofovir vírustörzs-specifikus aktivitást mutatott a HIV-2-vel szemben és vírusellenes aktivitást fejtett ki a HBV-vel szemben.

In vitro antivirális aktivitást vizsgáló kombinált vizsgálatokban additív, illetve szinergista antivirális hatást figyeltek meg az efavirenz és az emtricitabin, az efavirenz és a tenofovir, illetve az emtricitabin és a tenofovir együttes adásakor.

Rezisztencia

Az efavirenzrezisztencia sejtenyészetben meghatározható és egyszeres vagy többszörös HIV-1 RT aminosav-szubsztitúciót eredményez, beleértve az L100I, V108I, V179D és Y181C szubsztitúciókat. A K103N volt a leggyakrabban észlelt RT-szubsztitúció azokból a betegekből származó vírusizolátumok esetén, akiknél az efavirenz klinikai vizsgálataiban a vírusterhelés jelentős mértékű

újbbóli fokozódását tapasztalták. Az RT 98-as, 100-as, 101-es, 108-as, 138-as, 188-as, 190-es vagy 225-ös pozícióiban bekövetkezett szubsztitúciókat szintén megfigyeltek, de csekélyebb gyakorisággal, és gyakran csak a K103N-nel kombináltan. Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin sejttenyésztésben meghatározott keresztrezisztencia-profilja azt mutatta, hogy a K103N-szubsztitúció fogékonyság-csökkenést eredményez mindhárom NNRTI-vel szemben.

Az efavirenz és az NRTI-k közötti keresztrezisztencia lehetősége az eltérő kötőhelyek és a különböző hatásmechanizmus miatt csekély. Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége – a célenzimek különbözősége miatt – csekély.

Rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes HIV-1 fertőzött betegekben az M184V vagy M184I mutáció kialakulása miatt emtricitabinra és a K65R mutáció kialakulása miatt tenofovirra. Az emtricitabin rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, a sztavudinra, a tenofovirra és a zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirral vagy didanozinnal kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal, valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegekben, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. Mind a K65R, mind az M184V/I mutáció maradéktalanul érzékeny maradt az efavirenzre. Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovirral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó, timidinanalóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (*thymidine analogue associated mutation, TAM*) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxilal szemben.

In vivo rezisztencia (korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegek)

Egy 144 hetes nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934), melynek során antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült betegeknél efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítményeit (vagy a 96. héttől a 144. hétig efavirenz mellett emtricitabin és tenofovir-dizoproxil fix kombinációját) alkalmazták, az összes olyan beteg plazma HIV-1 izolátumain elvégezték a genotipizálást a vizsgálat 144. hetében vagy a vizsgálatból történő korai kieséskor, akiknek a HIV RNS értéke bizonyítottan > 400 kópia/ml volt (lásd a *Klinikai tapasztalat* részt). A 144. héten kapott eredmények:

- M184V/I mutáció az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 2/19 részében (10,5%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 10/29 részében (34,5%) fejlődött ki (p-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportot hasonlítja össze a lamivudin/zidovudin csoporttal az összes beteg vonatkozásában).
- Az analizált vírus nem tartalmazott K65R vagy a K70E mutációt.
- Az efavirenzzel szemben mutatott genotípusos rezisztencia, főként a K103N mutáció a vírusban az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportba tartozó betegek 13/19 részénél (68%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoportba tartozó betegek 21/29 (72%) részénél fejlődött ki. A rezisztens mutációk kifejlődésének összegzése a 3. táblázatban látható.

3. táblázat: A GS-01-934-es számú, 144 hetes vizsgálat során kialakult rezisztencia

	Efavirenz+emtricitabin+tenofovir-dizoproxil (N=244)	Efavirenz+lamivudin/zidovudin (N=243)
Rezisztenciaanalízis a 144. héten	19	31
A kezelés során vizsgált genotípusok	19 (100%)	29 (100%)
Efavirenzrezisztencia ¹	13 (68%)	21 (72%)

K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAM-ok ²	0	2 (7%)

* p-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil csoportot hasonlítja össze az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoporttal az összes beteg vonatkozásában

¹ Az egyéb efavirenzzel szemben rezisztens mutációk közé tartoznak az A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) és az M230L (n=1) jelűek.

² A timidinanalógokkal kapcsolatos mutációk közé tartoznak a D67N (n=1) és a K70R (n=1) jelűek.

A GS-01-934 nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisú vizsgálatban, ahol a betegek éhgyomorra kaptak efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil, 3 további rezisztenciaeset fordult elő. Mind a 3 beteg fix dózisban kapta a kombinált lamivudint és zidovudint és efavirenzet 144 hétig, majd efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra állították át őket. Két megerősített virológiai rebounddal bíró betegnél NNRTI rezisztenciához kapcsolódó, efavirenz szubsztitúciók alakultak ki, többek között K103N, V106V/I/M és Y188Y/C reverz transzkriptáz szubsztitúciók a 240. héten (96. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil) és 204. héten (60. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil). A harmadik betegnél előzetes NNRTI rezisztenciához kapcsolódó efavirenz szubsztitúciók és M184V reverz transzkriptáz rezisztenciához kapcsolódó emtricitabin szubsztitúciók alakultak ki az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kiterjesztési fázisba való belépéskor, és szuboptimális virológiai válaszreakciót tapasztaltak, és K65K/R, S68N és K70K/E NRTI rezisztenciához kapcsolódó szubsztitúciók alakultak ki a 180. héten (36. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil).

A gyógyszerekkel kapcsolatos *in vivo* rezisztenciát illető további információért kérjük, olvassa el az egyes hatóanyagok alkalmazási előírásait.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 144 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) korábban antiretrovirálisan nem kezelt HIV-1 fertőzöttek vagy napi egyszeri efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kezelést, vagy napi kétszeri lamivudin és zidovudin fix kombinációt és napi egyszeri efavirenzt kaptak (kérjük, olvassa el az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazási előírását). Azon betegek, akik a GS-01-934-es számú, 144 hetes klinikai vizsgálat bármelyik kezelési karját befejezték, lehetőséget kaptak rá, hogy belépjenek a vizsgálat éhgyomorra szedett efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal végzett, nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakaszába. Az összesen 286, efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra átállított betegről rendelkezésre álló adatok: 160 beteg kapott előzetesen efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxil, és 126 kapott előzőleg lamivudin/zidovudint és efavirenzt. A két kezdeti kezelési csoportból érkező betegek esetében magas maradt a virológiai szuppresszió aránya azoknál, akik ezután efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kaptak a vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisában. 96 hetes efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés után a HIV-1 RNS plazma koncentráció maradt < 50 kópia/ml a betegek 82%-ánál és < 400 kópia/ml a betegek 85%-ánál („intention to treat” analízis (kezelni szándékozott populáció szerinti elemzés), hiányzó = sikertelen).

Az AI266073 jelzésű, 48 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált, HIV-fertőzött betegeken végzett, klinikai vizsgálat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hatásosságát hasonlította össze egy proteázgátlóval vagy nem nukleozid reverz transzkriptázgátlóval kombinált legalább két nukleozid vagy nukleotid reverz transzkriptázgátlóból (NRTI) álló antiretrovirális terápiával, nem olyan adagolási renddel azonban, amely az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil összes összetevőjét

tartalmazta (efavirenz, emtricitabin, tenofovir-dizoproxil) Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil éhgyomorral adták (lásd 4.2 pont). A vizsgálatba történő belépést megelőző legalább három hónapban a betegeknek nem lépett fel az előzetesen alkalmazott antiretrovirális kezelés során virológiai hatástalanság, a betegek nem rendelkeztek olyan ismert HIV-1 mutációval, amely az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil három hatóanyaga közül bármelyikre rezisztens, illetve már fennálló víruszsuppresszióval bírtak. A betegek vagy efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra váltottak (N=203) vagy folytatták az eredeti antiretrovirális kezelésüket (N=97). A 48-hetes adatok azt mutatták, hogy a randomizáció során az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-csoportba beosztott betegek körében az eredeti kezelési terv mellett elérhető víruszsuppresszió magas szintje fennmaradt (lásd a 4. táblázatot).

4. táblázat: 48 hetes hatásossági adatok az AI266073 jelzésű vizsgálatból, melynek során az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinált antiretrovirális kezelés során víruszsuppressziót elért betegeknek alkalmazták

Végpont	Kezelési csoport		
	efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (N=203) n/N (%)	Az eredeti kezelési tervet követő betegek (N=97) n/N (%)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és az eredeti kezelési terv közti különbség(95%-os KI)
A HIV-1 RNS < 50 kópia/ml értékkel rendelkező betegek			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% – 25,6%)
H=Kizárt beteg	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% – 6,7%)
H=Sikertelen	179/203 (88,2%)	85/97 (87,67%)	0,5% (-7,0% – 9,3%)
Módosított LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% – 2,7%)
A HIV-1 RNS < 200 kópia/ml értékkel rendelkező betegek			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% – 2,2%)
H=Kizárt beteg	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% – 4,2%)
H=Sikertelen	181/203 (89,21%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% – 7,9%)

PVR (KM): A Kaplan Meier (KM) módszerrel értékelt tiszta virológiai válasz (pure virologic response: PVR)

H: Hiányzik

Módosított LOCF: post-hoc analízis, amelyben a virológiai hatástalanság, illetve mellékhatások miatt a kezelést abbahagyó betegeket sikertelennek tekintették, más okból kiesőknél az LOCF (last observation carried forward – kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett értékelés) módszert alkalmazták.

Amikor a két réteget külön-külön értékelték, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra váltott betegeknek a válaszarányok számszerűleg alacsonyabbak voltak az előzetesen proteázgátló kezelésben részesült csoportban [92,4% a PVR-t (érzékenységi analízis) elért efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedő betegeknek, illetve 94,0% az SBR terápiát folytató betegeknek]; a különbség (95%-os KI) -1,6%-os (-10,0% – 6,7%) Az előzetesen NNRTI-kezelésben részesült csoportban a válaszarányok 98,9%, illetve 97,4% voltak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedő betegeknek és az SBR terápiát kapó betegeknek külön-külön; a különbség (95%-os KI) 1,4%-os (-4,0% – 6,9%).

Hasonló tendenciát figyeltek meg egy alcsoporthoz tartozó analízisben azoknál, a korábban már kezelésben részesült betegeknek, akiknek a kiindulási HIV-1-RNS-értéke < 75 kópia/ml volt egy retrospektív kohorsz vizsgálat során. (20 hónapon keresztül gyűjtött adatok, lásd: 5. táblázat).

5. táblázat: A tiszta virológiai válasz fennmaradása (Kaplan Meier % [Standard hiba] [95%-os KI]) a 48. héten a < 75 kópia/ml kiindulási HIV-1-RNS-értékkel rendelkező, korábban már kezelésben részesült betegek esetén, akiknél a megelőző antiretrovirális kezelés típusának megfelelően efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésre váltottak (Kaiser Permanente betegadatbázis)

Előzetesen valamelyik efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-hatóanyaggal történt kezelés (N=299)	Előzetesen NNRTI-alapú kezelés (N=104)	Előzetesen PI-alapú kezelés (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%]

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal korábban antiretrovirálisan nem kezelt vagy előzőleg széleskörűen kezelt betegeken végzett vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre klinikai adat. Nem áll rendelkezésre efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kapcsolatos klinikai tapasztalat olyan betegek köréből, akik az előzetesen végzett antiretrovirális kezelésre nem reagáltak, illetve akiknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyéb antiretrovirális készítményekkel együttesen került alkalmazásra.

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegek

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegekkel kapcsolatos korlátozott klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia keretében adott emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil a HBV DNS mennyiségének csökkenését is eredményezte (emtricitabin: 3 log₁₀ csökkenés, tenofovir-dizoproxil: 4-5 log₁₀ csökkenés) (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló gyógyszerformáit használták fel arra, hogy HIV-fertőzésben szenvedő betegeknek egyesével beadva őket megfigyelhessék az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil filmtabletta bioekvivalenciáját egy 600 mg-os efavirenz filmtabletta, egy 200 mg-os emtricitabin kemény kapszula és egy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtabletta együttes adásával állapították meg a GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatban, melynek során az egyszeri dózist egészséges önkénteseknek, éhgyomorral adták be (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatból származó összesített farmakokinetikai adatok

Paraméterek	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofovir-dizoproxil (n=45)		
	Teszt	Referencia	GMR (%) (90%-os KI)	Teszt	Referencia	GMR (%) (90%-os KI)	Teszt	Referencia	GMR (%) (90%-os KI)
C _{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC _{0-utolsó} (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)	1948,8 (32,9)	1969,0 (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)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T _{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Teszt: egyszeri, fix dóziszú, éhgyomorral bevett kombinált tabletták

Referencia: egyszeri adag 600 mg efavirenz tabletták, 200 mg emtricitabin kapszula és 245 mg tenofovir-dizoproxil tabletták,

éhgymorra bevéve

A Teszt és Referencia oszlopokban megadott értékek középértékek (% variációs koefficiens)

GMR: a teszt/referencia arány legkisebb négyzetek módszerével kapott geometriai átlaga, KI=konfidencia-intervallum

Felszívódás

Az efavirenz plazmaszintjei a fertőzött betegeknél a dózis beadása után 5 órával érték el a csúcskoncentrációt és a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 6-7 nap alatt alakult ki. A naponta egyszer 600 mg efavirennel kezelt 35 betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [átlag \pm S.D. (% C.V.)], a C_{min} $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), az AUC pedig $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%) volt.

Az emtricitabin gyorsan felszívódik és plazmaszintjei a dózis beadása után 1-2 órával érték el a csúcskoncentrációt. 20 HIV-fertőzött betegben a szájon át, többszörös dózisban szedett emtricitabin alkalmazásakor dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (átlag \pm S.D.) (39% C.V.), a C_{min} $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80%), az AUC pedig $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) volt egy 24 órás adagolási intervallum alatt.

Napi egyszer, 245 mg-os dózisban, szájon át szedett tenofovir-dizoproxil HIV-1 fertőzött betegeknek éhgymorra történő beadását követően a tenofovir csúcskoncentrációit a beadás után egy órán belül érte el, a C_{max} és az AUC (átlag \pm S.D.) (% C.V.) értékei pedig $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%), illetve $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%) voltak külön-külön. Éhgymorra történő orális alkalmazást követően a tenofovir biohasznosulása tenofovir-dizoproxilből hozzávetőleg 25%-os volt.

A táplálék hatása

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem értékelték táplálékkal együtt történő bevitelkor.

Az efavirenz kapszula zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor az efavirenz átlagos AUC-értéke 28%-kal, a C_{max} értéke pedig 79%-kal nőtt a szokásos összetételű táplálékkal együtt történő bevitelhez képest. Ha a tenofovir-dizoproxil és az emtricitabint zsírban gazdag vagy könnyű étellel együtt vették be, az éhgymorra történő beadáshoz képest a tenofovir átlagos AUC-értéke 43,6 és 40,5%-kal, a C_{max} értéke pedig 16 és 13,5%-kal nőtt, míg az emtricitabin-expozíció változatlan maradt.

Ajánlott az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil üres gyomorral történő bevétele, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások előfordulásának megnövekedett gyakoriságához vezethet (lásd 4.4 és 4.8 pont). A tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil üres gyomorral történő bevételekor a tenofovir-dizoproxil önmagában, étellel együttesen történő beviteléhez képest (lásd 5.1 pont).

Eloszlás

Az efavirenz erősen (több mint 99%-ban) kötődik az emberi vérplazma fehérjéhez, elsősorban az albuminhoz.

In vitro körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van és a 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$ -es intervallumban nem függ az expozíciótól. Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin megoszlási térfogata körülbelül 1,4 l/kg volt. Az emtricitabin orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben. Az átlagos plazma-vérkoncentráció aránya megközelítőleg 1,0, míg az átlagos sperma-plazmakoncentráció aránya hozzávetőleg 4,0 volt.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovir-expozíció 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$ -es tartományában kevesebb mint 0,7%, illetve 7,2%. Intravénás alkalmazást követően a tenofovir megoszlási térfogata körülbelül 800 ml/kg volt. A tenofovir orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirenzt elsősorban a CYP rendszer metabolizálja hidroxilált metabolitokká, majd később e hidroximetabolitok glükuronidokká alakulnak. E metabolitok jórészt hatástalanok a HIV-1 vírussal szemben. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a CYP3A4 és a CYP2B6 az efavirenz metabolizmusáért felelős legfontosabb izozimek, és hogy az efavirenz gátolja a 2C9, 2C19 és 3A4 CYP izozimeket. *In vitro* vizsgálatokban az efavirenz nem gátolta a CYP2E1-et, míg a CYP2D6-ot és a CYP1A2-t csak a klinikai körülmények között elérhető szinteknél jóval magasabb koncentrációkban gátolta.

Az efavirenz plazmaexpozíció nagyobb mértékű lehet azokban a betegekben, akik a CYP2B6 izozim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek, mindazonáltal az efavirenzzel kapcsolatos nemkívánatos események gyakoriságának és súlyosságának lehetséges növekedése nem zárható ki.

Az efavirenzről kimutatták, hogy indukálja a CYP3A4-et és a CYP2B6-ot, és ezáltal megindítja saját metabolizmusát, ami klinikailag releváns lehet egyes betegek esetében. Fertőzésmentes önkéntesekben a 10 napon át naponta több dózisban adott 200-400 mg efavirenz az előrejelzettnél (22-42%-kal) kisebb mértékű felhalmozódást és rövidebb terminális felezési időt (40-55 óra) mutatott (az egy dózist követő felezési idő 52-76 óra). Az efavirenzről azt is kimutatták, hogy indukálja az UGT1A1-et. A raltegravir (UGT1A1 szubsztrátum) expozíciói efavirenz jelenlétében csökkentek (lásd 4.5 pont, 1. táblázat). Bár az *in vitro* adatok arra utalnak, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-t és a CYP2C19-t, voltak ellentmondásos jelentések, melyek szerint mind a kettő növelte is és csökkentette is ezen enzimek szubsztrátumainak expozícióit, amikor *in vivo* efavirenzzel együtt alkalmazták. Az együttes alkalmazás nettó hatása nem ismert.

Az emtricitabin metabolizmusa kis mértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiolcsoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP enzimeknek. Sem az emtricitabin sem pedig a tenofovir nem gátolja a hatóanyagok biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP izoformák bármelyike által mediált *in vitro* hatóanyag-metabolizmust. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferázt sem gátolja.

Elimináció

Az efavirenz viszonylag hosszú terminális felezési idővel rendelkezik: ez az idő egy dózis után legalább 52 óra (lásd a fent ismertetett bioekvivalencia-vizsgálatokból származó adatokat), több dózis után 40-55 óra. A radioaktív izotóppal jelölt efavirenzadag mintegy 14-34%-a volt a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 1%-a ürült a vizelettel változatlan efavirenz formájában.

Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs felezési ideje körülbelül 10 óra. Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/perc volt.

Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs felezési ideje körülbelül 12-18 óra. A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/perc volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/perc-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Kor

Idős betegeknél (65 éves kor felett) nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat efavirenzzel, emtricitabinnal és tenofovirral.

Nem

Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegekben hasonló. Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy nők esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Etnikai csoport

Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy az ázsiai és a csendes-óceáni szigetvilágban élő betegek esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Gyermekek és serdülők

Csecsemőknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az efavirenz, emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil együttes adagolásakor, vagy az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásakor nem vizsgálták a készítmények farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegekben.

A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-fertőzött betegek esetében 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A vesekárosodás mértékét a kreatinin clearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/perc; enyhe fokú vesekárosodás: CrCl = 50-79 ml/perc; közepsúlyos vesekárosodás: CrCl = 30-49 ml/perc; súlyos vesekárosodás: CrCl = 10-29 ml/perc).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező személyeknél mért 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepsúlyos vesekárosodásban szenvedőknél 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Az átlagos tenofovir-terhelés (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél mért 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepsúlyos vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló betegek esetében a hatóanyag-expozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin-expozíció 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, valamint 48 óra alatt a tenofovir-expozíció 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Az efavirenz farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Mivel azonban az efavirenz dózisának kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a vesekárosodás hatása az efavirenz expozíciójára valószínűleg minimális mértékű.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin clearance < 50 ml/perc) nem javasolt. A közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil dózis-intervallumának módosítása, mely a kombinált tablettával nem érhető el (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját májkárosodott, HIV-fertőzésben

szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil enyhe fokú májkárosodás esetén óvatosan alkalmazandó (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont), és nem javasolt közepsúlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. Egyszeri adag efavirenzzel végzett vizsgálatban az egyetlen, súlyos májkárosodásban (Child-Pugh-Turcotte, C stádium) szenvedő betegnél az efavirenz felezési ideje megkétszereződött, ami arra utal, hogy ilyen esetben jobban megnövekedhet az akkumuláció mértéke. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh-Turcotte, A stádium) az efavirenz többszöri adagjával végzett vizsgálat a kontrollcsoporthoz képest nem mutatott az efavirenz farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást. Nem áll rendelkezésre elegendő adat annak meghatározásához, hogy a közepsúlyos vagy súlyos májkárosodás (Child-Pugh-Turcotte, B vagy C stádium) befolyásolja-e az efavirenz farmakokinetikáját.

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták nem HBV-fertőzött, de különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzött betegekben általában hasonló volt az egészséges személyekéhez, illetve a HIV-fertőzött betegekéhez.

Nem HIV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél egyszeri 245 mg dózisu tenofovir-dizoproxilt alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a tenofovir-dizoproxil dózisének módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Efavirenz

A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az efavirenz nem jelent különleges veszélyt az emberre. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során epevezeték-hiperpláziát figyeltek meg olyan cynomolgus majmokban, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, mely 2-szer nagyobb átlag AUC értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisu emberi adagolás során kapott értékek. Az adagolás leállítását után az epevezeték-hiperplázia visszafejlődött. Patkányoknál biliáris fibrózist figyeltek meg. Nem folytonos görcsrohamok voltak megfigyelhetők egyes olyan majmoknál, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, amely 4-13-szor nagyobb plazma AUC értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisu emberi adagolás során kapott értékek.

Konvencionális genotoxicitási vizsgálatokban az efavirenz nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek. Karcinogenitási vizsgálatok a máj- és tüdődaganatok incidenciájának emelkedését mutatták nőtény egerekben, de a hím egerekben nem. A daganatképződés mechanizmusa és annak lehetséges humán vonatkozásai nem ismertek. A hím egereken, valamint a hím és nőtény patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok negatívak voltak.

Reproduktív toxicitása vizsgálatok a magzatfelszívódás megnövekedését mutatták patkányokban. Az efavirenzzel kezelt patkányok és nyulak magzataiban nem lehetett fejlődési rendellenességeket megfigyelni. Az emberekben megfigyelthez hasonló efavirenz-plazmakoncentrációkat eredményező dózissal kezelt *Cynomolgus* majmokban azonban 20 magzat/újszülött közül 3-ban fejlődési rendellenességeket figyeltek meg. Egy magzatnál agyhiány, egyoldali szemhiány és a nyelv másodlagos megnagyobbodása, egy másik magzatnál kisszeműség (microphthalmia), egy harmadik magzatnál pedig szájpadasadék volt megfigyelhető.

Emtricitabin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Tenofovir-dizoproxil

A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei – amelyeket klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak – azt mutatják, hogy a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérum foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és a csontsűrűség (BMD) csökkenése (patkányokban és kutyákban) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett; a csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegeknél észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis, nem ütemezett DNS szintézis*)-teszt során. Negatívnak bizonyultak azonban egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében nagyon magas dózisonál. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban azonban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette a kölykök életképességi mutatóját és születési súlyát.

Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja

Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok szerint a két vegyület kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Nátrium-lauril-szulfát
Kroszkarmellóz-nátrium
Vörös vas-oxid (E172)
Magnézium-sztearát
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)
Makrogol 3350

Titán-dioxid (E171)
Talkum
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A lejárati idő az első felbontást követően 2 hónap, eredeti csomagolásban, legfeljebb 25°C-on tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Az első felbontást követő tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE (nagy sűrűségű polietilén) műanyagból készült, nedvességmegkötő szilikagélt tartalmazó gyermekbiztonsági polipropilén zárókupakkal ellátott tartály.

Kiszerelések: 30 filmtabletta és 90 (3×30) filmtabletta (3, egyenként 30 tablettát tartalmazó tartályban).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1263/001 30 filmtabletta

EU/1/17/1263/002 90 (3×30) filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. február 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenzt, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (szukcinát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta (3, egyenként 30 darabot tartalmazó tartályban)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A lejáratidő az első felbontást követően 2 hónap, legfeljebb 25°C-on tárolva.

Felnyitás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1263/001 30 filmtabletta

EU/1/17/1263/002 90 (3×30) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenzt, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (szukcinát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A lejáratidő az első felbontást követően 2 hónap, legfeljebb 25°C-on tárolva.

Felnyitás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta
efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirus disoproxilum)

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka három hatóanyagot tartalmaz, melyek a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgálnak:

- Az efavirenz egy nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI)
- Az emtricitabin nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NRTI)
- A tenofovir nukleotid reverz transzkriptáz gátló (NtRTI)

Mindhárom hatóanyag általánosan antiretrovirális gyógyszerként ismert, melyek akadályozzák egy enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, mely elengedhetetlen a vírus reprodukciójában.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer olyan, 18. életévüket már betöltött felnőttek részére, akiket előzőleg már egyéb, retrovírus elleni gyógyszerekkel kezeltek és HIV-1 fertőzésük legalább három hónapon át megfelelően volt kontrollálva. A betegek előzetes HIV-kezelése nem lehet sikertelen.

2. Tudnivalók az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedése előtt

Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t

- **ha allergiás** az efavirenzre, emtricitabinra, tenofovirra, tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **ha súlyos májbetegségben szenved,**
- **ha olyan szívbetegsége van, mint például egy kóros elektromos jel, amelyet „QT-idő megnyúlásnak” neveznek, és amely miatt magas a kockázata annak, hogy Önnél súlyos szívritmuszavar (*torsades de pointes*) következik be,**

- ha bármely családtagja (szülője, nagyszülője, testvére) hirtelen halt meg szívprobléma miatt vagy veleszületett szívbetegségben szenvedett.
- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy magas vagy alacsony az elektrolitszintje, például kálium- vagy magnéziumszintje a vérben.
- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét **szedi** (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka” című részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (szénanátha vagy egyéb allergiák kezelésére szolgálnak)
 - **bepiridil** (szívbetegség kezelésére szolgál)
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére szolgál)
 - **elbaszvir/grazoprevir** (hepatitisz C kezelésére szolgál)
 - **anyarozs alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, és metil-ergonovin) (migrén és klaszter típusú fejfájás kezelésére szolgálnak)
 - **midazolám vagy triazolám** (alvászavarok esetén használatos)
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális betegségek kezelésére szolgál)
 - **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*)(depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövénykészítmény)
 - **vorikonazol** (gombás fertőzések kezelésére szolgál)
 - **flekainid, metoprolol** (szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazzák)
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol)
 - **triazol gombaellenes szerek**
 - **bizonyos maláriaellenes gyógyszerek**
 - **metadon** (opiátfüggőség kezelésére)

→Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi. Ezen gyógyszerek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-val történő együttes szedése súlyos vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, illetve megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek megfelelően kifejthessék hatásukat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedése mellett Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedése alatt orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát:**
 - **ha olyan gyógyszereket szed**, melyek efavirenzt, emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t nem szabad együttesen szedni ilyen gyógyszerekkel.
 - **ha vesebetegségben szenved, vagy korábban szenvedett**, illetve ha a vizsgálatok veserendellenességre utalnak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka közép-súlyos vagy súlyos vesebetegség esetén nem ajánlott.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hatással lehet a veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének

ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa a kezelés során is vérvizsgálatokat végezteshet veseműködésének ellenőrzése céljából.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az *Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka* című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer meg fogja vizsgálni az Ön veseműködését.

- **ha olyan szívbetegsége van, mint pl. egy kóros elektromos jel, amelyet „QT- idő megnyúlásnak” neveznek.**
- **ha kórtörténetében mentális eredetű megbetegedés szerepel**, beleértve a depressziót, illetve kábítószerrel vagy alkohollal történő visszaélést. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha lehangoltnak érzi magát, öngyilkosságra vonatkozó gondolatai vagy furcsa gondolatai támadnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).
- **ha kórtörténetében görcsroham szerepel**, vagy ha epilepsziás görcsroham elleni, pl.: karbamazepin-, fenobarbitál- és fenitoinkezelésben részesül. Amennyiben a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosának szüksége lehet rá, hogy a görcsroham elleni gyógyszer szintjét ellenőrizze a vérben és megbizonyosodjon róla, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedése ezt nem befolyásolja. Kezelőorvosa másik görcsroham elleni gyógyszert is felírhat Önnek.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben – beleértve a krónikus aktív hepatitiszt – szenvedett.** Kombinált retrovírus elleni szerekekkel kezelt májbetegség esetén – beleértve a krónikus hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött betegeket – nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a májműködésének alapos ellenőrzésére, vagy másik gyógyszert írhat fel. **Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t, ha súlyos májbetegségben szenved** (lásd fent, 2. pont, *Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t*).

Ha Ön hepatitisz B-vel fertőzött, kezelőorvosa alaposan mérlegeli, hogy melyik az Ön számára legmegfelelőbb kezelés. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hatóanyagai közül kettő, a tenofovir-dizoproxil és az emtricitabin bizonyos aktivitást mutatnak a hepatitisz B vírussal szemben, jóllehet, az emtricitabin nem elfogadott szer a hepatitisz B vírusfertőzés kezelésére. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-val történő kezelést abbahagyva a hepatitisztünetei rosszabbodhatnak. Kezelőorvosa ekkor rendszeres időközönként vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére (lásd 3. pont, *Ha idő előtt abbahagyja az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedését*).

- Függetlenül attól, hogy Önnek volt-e már májbetegsége, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatot írhat elő májműködésének ellenőrzése érdekében.
- **ha már elmúlt 65 éves.** Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem elegendő számú 65 évesnél idősebb betegen vizsgálták. Ha Ön már elmúlt 65 éves és felírták Önnek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t, akkor állapotát kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísélni.
- **Miután elkezdte szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t, figyeljen:**
 - **a szédülés, alvászavarok, álmoság, koncentrációs zavarok vagy rendellenes álmok jeleire.** E mellékhatások a kezelés 1-2. napján kezdődhetnek és általában az első 2-4. hét után elmúlnak.
 - **bármilyen bőrkiütés jeleire.** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

bőrkiütéseket okozhat. Ha súlyos, hólyagképződéssel vagy lázzal együtt járó bőrkiütés jeleit tapasztalja, azonnal hagyja abba az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedését és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha Önnél más NNRTI szedése közben kiütés lépett fel, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-kezelés során nagyobb eséllyel tapasztal majd bőrkiütést.

- **bármilyen gyulladás vagy fertőzés jeleire.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében oportunistá fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az oportunistá fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

- **a csontrendszerrel összefüggő problémákra.** Néhány, kombinált retrovírus elleni terápiában részesülő betegnél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csont vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozhat többek között a kombinált retrovírus elleni kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magasabb testtömegindex. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípőé, a térdé és a vállé) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Csontrendellenességek (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) előfordulhatnak még a vesecsatornák sejtjeinek károsodása miatt (lásd 4. pont: *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxilal kezelték HIV-fertőzés kapcsán.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeli kockázatára gyakorolt hatásai felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél bizonytalanok.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha tudja, hogy csontritkulásban szenved. A csontritkulásban szenvedő betegeknél nagyobb a csonttörés kockázata.

Gyermekek és serdülők

- **Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nem adható gyermekeknek és 18 éves kor alatti serdülőknél.** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka alkalmazását gyermek-, illetve serdülőkorban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t tilos együtt szedni bizonyos

gyógyszerekkel, ezek felsorolását lásd a 2. pont elején a *Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t* című részben. E gyógyszerek közé néhány általánosan alkalmazott gyógyszer és gyógynövénykészítmény (pl.: orbáncfű) tartozik, melyek súlyos kölcsönhatásokat okozhatnak.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ezen kívül nem szedhető együtt olyan gyógyszerekkel, melyek bármelyike efavirenzt (kivéve, ha az orvosa azt ajánlotta), emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, melyek káros hatással lehetnek a veséjére. Ezek például az alábbiak:

- aminoglikozidok, vankomicin (bakteriális fertőzés ellen)
- foszkarnet, ganciklovir, cidofovir (vírusos fertőzés ellen)
- amfotericin B, pentamidin (gombás fertőzés ellen)
- interleukin-2 (rák kezelésére)
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére)

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ideértve a gyógynövénykészítményeket, mint pl.: a *ginkgo biloba* kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **Didanozint tartalmazó gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e tenofovir és didanozin kombinációjával.
- **Egyéb, HIV-fertőzés kezelésére szedett gyógyszerek:** Az alábbi proteázgátlók: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir vagy ritonavirral kombinált atazanavir vagy szakvinavir. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy más gyógyszert írjon fel Önnek, illetve módosítsa a proteázgátló adagolását. Azt is jelezze kezelőorvosának, ha maravirokot szed.
- **A hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** elbaszvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentaszvir, szofoszbuvir/velpataszvir, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir.
- **A vérszint csökkentésére használt gyógyszerek (ún. sztatinok):** Atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka csökkentheti a sztatinok szintjét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterinszintjét és szükség esetén fontolóra veszi a sztatin adagolásának módosítását.
- **Görcsroham/görcs kezelésére szedett gyógyszerek (antikonvulzánsok):** Karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka csökkentheti a görcsroham elleni gyógyszerek szintjét a vérben. A karbamazepin csökkentheti az efavirenz – az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka egyik összetevője – szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta, görcsroham elleni gyógyszert írjon fel Önnek.
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium complexet – **kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagolás módosítását, illetve másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy további efavirenz-adagot írjon fel Önnek a HIV-fertőzés kezelésére.
- **Gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Itrakonazol vagy pozakonazol. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka csökkentheti az itraconazol vagy

pozakonazol szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gombaellenes szert írjon fel Önnek.

- **Malária kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Atovakon/proguanil vagy artemeter/lumefantrin. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka csökkentheti a vérében az atovakon/proguanil vagy artemeter/lumefantrin mennyiségét.
- **Hormonális fogamzásgátló, mint a fogamzásgátló tabletták, fogamzásgátló injekció (például Depo-Provera), vagy fogamzásgátló implantátum (például Implanon):** Ezen kívül alkalmaznia kell a mechanikus fogamzásgátlás valamely megbízható módját is (lásd Terhesség és szoptatás). Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Előfordult, hogy fogamzásgátló implantátumot használó nők teherbe estek az efavirenz, vagyis az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka egyik komponensének szedése közben, azt azonban nem bizonyították, hogy az efavirenz-kezelés okozta a fogamzásgátló hatástalanságát.
- **Prazikvantel:** bizonyos parazita fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer.
- **Szertralin:** A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a szertralin adagolását.
- **Metamizol:** egy láz- és fájdalomcsillapító gyógyszer.
- **Bupropion,** a depresszió kezelésére alkalmazott vagy a dohányzásról való leszokásban segítő gyógyszer, mivel kezelőorvosának esetleg módosítania kell az Ön bupropion dózisát.
- **Diltiazem vagy hasonló (úgynevezett kalciumcsatorna-blokkoló) gyógyszerek:** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedésének megkezdésekor előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a kalciumcsatorna-blokkoló adagolását.
- **Transzplantált szerv kilökődésének megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (úgynevezett immunszuppresszánsok),** mint a ciklosporin, szilrolimusz vagy a takrolimusz. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedésének megkezdésekor vagy befejezésekor kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni az immunszuppresszáns plazmaszintjét, és szükségesnek ítélni a dózis módosítását.
- **Warfarin vagy acenokumarol** (vérárváztató, a vérrögök képződését megakadályozó gyógyszer): Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön warfarin vagy acenokumarol dózisát.
- **Ginkgo biloba kivonat** (egy gyógynövénykészítmény).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nők esetében az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-kezelés ideje alatt és az ezt követő 12 hét során el kell kerülni a teherbe esést. Orvosa terhességi teszt elvégzésére kérheti fel Önt, hogy megbizonyosodjon róla: az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedésének megkezdésekor Ön nem volt terhes.

Ha Ön fogamzóképes nő, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedésének ideje alatt megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell alkalmaznia más fogamzásgátlók alkalmazása mellett, ideértve a szájon át szedhető (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlást (például implantátumok, injekciók) is. Az efavirenz – az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka egyik hatóanyaga – a kezelés abbahagyása után is kimutatható egy ideig a vérben. Ezért az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedésének abbahagyását követő 12 héten át továbbra is a fentieknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van.

A terhesség alatt efavirennel kezelt állatok magzataiban és nők újszülöttjeinél súlyos fejlődési rendellenességeket figyeltek meg.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhessége ideje alatt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-val történő kezelés ideje alatt. Mind a HIV, mind az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hatóanyagai átjuthatnak az anyatejbe és súlyosan károsíthatják gyermeke egészségét.

- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szédülést, a koncentrációképesség romlását és álmoságot okozhat. Ha ilyen tüneteket tapasztal, tilos gépjárművet vezetni és gépekkel munkát végezni.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

Napi egy tableta, szájon át szedve. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t éhgyomorra (az „éhgyomor” szokásos meghatározása: étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával) ajánlott bevenni, lehetőleg lefekvés előtt. Így egyes mellékhatások (például szédülés, álmoság) kevésbé zavaróak lehetnek. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t egészben, vízzel kell lenyelni.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t minden nap kell szedni.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka egyik hatóanyagának szedését abba kell hagynia, Ön efavirenzt, emtricitabint és/vagy tenofovir-disoproxil kaphat külön-külön illetve a HIV-fertőzés kezelésére szedett egyéb gyógyszerekkel együtt.

Ha az előírtnál több Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t vett be

Ha véletlenül túl sok Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablettát vett be, akkor nagyobb lehet annak a kockázata, hogy a gyógyszer mellékhatásai fellépjenek Önnél (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Vigye magával a gyógyszer tartályát, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka adagot sem.

Amennyiben mégis kihagyott egy adag Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, vegye be minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

Amennyiben már közeledik a következő adag bevitelének ideje (kevesebb mint 12 óra van hátra addig), ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Amennyiben (az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bevitelét követő 1 órán belül) hányt, vegyen be egy másik tablettát. Ne várja meg, míg eljön a következő adag bevitelének ideje. Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges másik tablettát bevennie.

Ha idő előtt abbahagyja az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedését

Ne hagyja abba az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedését anélkül, hogy ezt megbeszélte volna orvosával. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-kezelés megszakítása jelentősen befolyásolhatja az Ön jövőbeli kezelésre adott válaszát. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka szedésének abbahagyása után forduljon kezelőorvosához, mielőtt újból elkezdené szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablettákat. Ha problémái vannak, vagy ha a dózis módosítására van szüksége, kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hatóanyagait külön-külön írja fel Önnek.

Amikor Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-készletei kezdenek kifogni, szerezzen be további adagokat orvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését akár csak rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B fertőzése is van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-kezelést anélkül, hogy először ne beszélne kezelőorvosával. Egyes betegek esetében a vérvizsgálatok vagy a tünetek arra utalnak, hogy májgyulladásuk súlyosbodott az emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal (az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka három hatóanyaga közül kettővel) történő kezelés megszakítását követően. Amennyiben az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-kezelés felfüggesztésre került, orvosa javasolhatja a hepatitisz B terápia folytatását. Májműködésének ellenőrzése céljából a kezelés befejezése után 4 hónapig szükség lehet vérvizsgálatokra. Az előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő beteg egy részénél a terápia felfüggesztése nem javasolt, mivel ez a hepatitisz romlásához vezethet, ami akár életveszélyes is lehet.

→ Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlel, főként ha ezek a tünetek a hepatitisz B fertőzés tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal értesítse kezelőorvosát

- **Tejsavas acidózis** (túl sok tejsav a vérben), ami egy ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de súlyos mellékhatás, mely életveszélyessé is válhat. Az alábbi mellékhatások lehetnek a tejsavas acidózis jelei:
 - mély és gyors légzés,
 - álmoság,
 - émelygés (hányinger), hányás és hasi fájdalom.

→Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Egyéb lehetséges súlyos mellékhatások

A következő mellékhatások **nem gyakoriak** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- allergiás reakció (túlérzékenység), mely súlyos bőrreakciókat okozhat (Stevens–Johnson-szindróma, eritéma multiforme, lásd 2. pont)
- az arc, ajak, nyelv és/vagy torok duzzanata
- indulatos viselkedés, öngyilkossági gondolatok, furcsa gondolatok, üldözési mánia, a józan gondolkodás képességének elvesztése, hangulatváltozások, nem létező dolgok látása vagy hallása (hallucinációk), öngyilkossági kísérlet, személyiségváltozás (pszichózis), katatónia (olyan állapot, amelyben a beteg egy ideig mozdulatlan és szótlan).
- a hasnyálmirigy gyulladása okozta hasi fájdalom
- feledékenység, zavartság, görcsök (görcsroham), összefüggéstelen beszéd, reszketés (remegés)
- a máj gyulladása okozta beszárgult bőr vagy szemek, viszketés vagy hasi fájdalom
- vesecsatornácskák károsodása

Pszichiátriai mellékhatások a fent felsoroltakon túl: érzékcsalódás (tévhitek), neurózis. Néhány beteg öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pszichiátriai betegség szerepel. Minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli magán.

A májat érintő mellékhatások: Amennyiben Ön hepatitisz B vírussal is fertőzött, a terápia abbahagyását követően a hepatitisz rosszabbodását tapasztalhatja (lásd 3. pont).

A következő mellékhatások ritkák (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- májelégtelenség, ami néhány esetben halálhoz vezethet vagy májátültetést tehet szükségessé. Legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már eleve májbetegség voltak, de bejelentések érkeztek néhány olyan esetről is, amikor az érintetteknek addig nem volt májbetegségük.
- vesegyulladás, nagy mennyiségű vizelet ürítése és szomjúság
- veseprobléma (így veseelégtelenség) által okozott hátfájás. Kezelőorvosa vérvizsgálatot kérhet, hogy ellenőrizze, a veséi megfelelően működnek-e
- csontlágylás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), ami a vesecsatornácskák károsodásának következménye lehet
- zsírmáj

→Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezett Önnél, beszéljen kezelőorvosával.

A leggyakoribb mellékhatások

A következő mellékhatások nagyon gyakoriak (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek):

- szédülés, fejfájás, hasmenés, hányinger, hányás

- kiütések (mint például vörös foltok, amelyek időnként felhólyagosodhatnak és a bőr megduzzad), amelyek allergiás reakcióknak felelhetnek meg
- gyengeségérzés

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- a vér foszfátszintjének csökkenése
- a vér kreatin-kináz szintjének emelkedése, ami izomfájdalomhoz és gyengeséghez vezethet.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

A következő mellékhatások gyakoriak (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- allergiás reakciók
- koordinációs és egyensúlyzavarok
- nyugtalanság vagy levertség érzése
- alvászavarok, szokatlan álmok, koncentrációs nehézség, álmoság
- fájdalom, hasi fájdalom
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, szélgörcs
- étvágycsökkenés
- fáradtság
- viszketés
- bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása, melyek gyakran a kézen és a talpon kezdődnek

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a fertőzésekre)
- máj- és hasnyálmirigy-problémák
- emelkedett zsírsavak (triglicerid), epefesték- vagy cukorszint a vérben

A következő mellékhatások nem gyakoriak (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- az izom leépülése, izomfájdalom vagy -gyengeség
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)
- forgó jellegű szédülés (vertigó), fülzúgás, fülcsengés vagy más, nem múló zaj hallása
- homályos látás
- hidegrázás
- a mell megnagyobbodása férfiaknál
- csökkent nemi vágy
- kipirulás
- szájszárazság
- étvágyfokozódás

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- a vér káliumszintjének csökkenése
- a vér kreatininszintjének növekedése
- fehérjék jelenléte a vizeletben
- a vér koleszterinszintjének növekedése

Az izom leépülése, csontlágylás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), izomfájdalom, izomgyengeség és a vér kálium- vagy foszfátszintjének csökkenése fordulhat elő, a vesecsatornák sejtjeinek károsodása következtében.

A következő mellékhatások ritkák (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- a napfényre adott reakció által okozott, viszkető bőrkiütés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

A lejárati idő az első felbontást követően 2 hónap, legfeljebb 25°C-on tárolva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka?

- A készítmény hatóanyagai az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil. Minden egyes filmtabletta 600 mg efavirenzt, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (szukcinát formájában).
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz, nátrium-lauril-szulfát, kroszkarmellóz-nátrium, vörös vas-oxid (E172), magnézium-sztearát, nátrium-sztearil-fumarát.
Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), makrogol 3350, titán-dioxid (E171), talkum, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172). Lásd 2. pont „Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tabletták egy világos narancs-rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta. A tabletták méretei: 20 mm × 11 mm.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 30 db tablettát (nedvességmegkötő szilikagél tartalmazó gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva, mely védi a tablettákat a nedvességtől) tartalmazó tartályban kapható.

Az alábbi kiegészítések kaphatók: 30 filmtablettát tartalmazó tartály és 90 (3, egyenként 30 darabot tartalmazó) filmtablettát tartalmazó tartály kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.