

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Tabletės yra šviesiai oranžiniai rausvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės nuožulniais kraštais. Tabletės išmatavimai: 20 x 11 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Duomenų, pagrindžiančių efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio ir kitų antiretrovirusinių medžiagų derinį, nėra.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozė yra viena tabletė, kuri vartojama per burną vieną q.d.

Jei pacientas praleidžia Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozę, ir dar nepaėjo 12 valandų nuo to laiko, reikia išgerti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kuo greičiau

ir toliau vartoti pagal įprastą dozavimo tvarkaraštį. Jei pacientas praleidžia Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozę ir praėjo jau daugiau kaip 12 valandų ir jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima, reikia toliau gerti kitą dozę, kaip buvo nustatyta.

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

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

Tikėtina, kad pavartojus efavirenz / emtricitabino / tenofovro dizoproksilio tuščiu skrandžiu tenofovro ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė, palyginti su vienos iš sudėtinių dalių tenofovro dizoproksilio, pavartoto kartu su maistu, rodikliais (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie farmakokinetinės ekspozicijos sumažėjimo klinikinę reikšmę nėra. Galima tikėtis, kad pacientams, kuriems taikomas virusologinis slopinimas, šio sumažėjimo klinikinė svarba bus ribota (žr. 5.1 skyrių).

Tokiam atvejui, kai reikia nutraukti gydymą viena iš efavirenz / emtricitabino / tenofovro dizoproksilio sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavirenz, emtricitabino ir tenofovro dizoproksilio vaistiniai preparatai. Jie nurodyti Preparato charakteristikų santraukoje.

Jei gydymas efavirenz / emtricitabino / tenofovro dizoproksiliu nutraukiamas, reikia turėti omenyje ilgą efavirenz pusinės eliminacijos laikotarpį (žr. 5.2 skyrių) ir ilgus tenofovro ir emtricitabino viduląstelines pusinės eliminacijos laikotarpius. Kadangi šie parametrai kiekvienam pacientui gali būti skirtingi ir yra nuogastavimų dėl atsparumo išsivystymo, reikia atsižvelgti į ŽIV infekcijos gydymo gaires, kartu nepamirštant ir gydymo nutraukimo priežasčių.

Dozės koregavimas. Jei efavirenz / emtricitabino / tenofovro dizoproksilis skiriamas kartu su rifampicinu 500 mg ar daugiau sveriantiems pacientams, reiktų apsvarstyti, ar tikslinga papildomai paskirti 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenz (žr. 4.5 skyrių)

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

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

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi

Nerekomenduojama efavirenz / emtricitabino / tenofovro dizoproksilio skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofovro dizoproksilio vartojimo intervalą, o to negalima padaryti skiriant šias sudėtines tabletes (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi

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

Jei efavirenz / emtricitabino / tenofovro dizoproksilio vartojimas nutraukiamas pacientams, infekuotiems kartu ŽIV ir hepatito B virusu (HBV), tokius pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras

hepatito paūmėjimo įrodymų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Efavirenz / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tabletės turi būti nuryjamos nepažeistos, užgeriant vandeniu vieną kartą per parą.

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

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

Vartojimas kartu su vorikonazolu. Efavirenzas reikšmingai sumažina vorikonazolo koncentraciją plazmoje, tuo tarpu vorikonazolas reikšmingai padidina efavirenz koncentraciją plazmoje. Kadangi efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavirenz dozė negali būti pakeista. (žr. 4.5 skyrių).

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

Pacientams:

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

Pacientams, vartojantiems QTc intervalą ilginančių (aritmijas skatinančių) vaistinių preparatų.

Tokiais vaistiniais preparatais yra:

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

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

Kartu vartoti efavirenzą / emtricitabiną / tenofoviro dizoprosilį ir didanoziną nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

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

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

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

Perėjimas nuo proteazių inhibitoriais (PI) pagrįsto antiretrovirusinio gydymo

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

Oportunistinės infekcijos

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

Maisto poveikis

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

Kepenų liga

Pacientams, turintiems reikšmingų gretutinių kepenų sutrikimų, efavirenzas/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio farmakokinetika, saugumas ir veiksmingumas nenustatytas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, efavirenzas / emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas. Kadangi efavirenzą daugiausia metabolizuoja CYP sistema, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, efavirenzas / emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio reikia skirti atsargiai. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda efavirenzas

sukeltų nepageidaujamų reakcijų, ypač nervų sistemos. Jų kepenų ligos įvertinimui būtina periodiškai atlikti laboratorinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

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

Pacientams, gydomiems kitais hepatotoksinais vaistiniais preparatais, taip pat rekomenduojama stebėti kepenų fermentų koncentraciją.

Kepenų reiškiniai

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

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

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

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

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

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

QTc intervalo pailgėjimas

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

Psichikos simptomai

Efavirenu gydytiems pacientams pastebėtos nepageidaujamos psichikos reakcijos. Pacientams, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika yra didesnė. Sunki depresija buvo daug dažnesnė ja sirgusiems asmenims. Be to, vaistiniame preparate esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkią depresiją, mirtį dėl savižudybės, kliesdusius, į psichozę panašų elgesį ir katatoniją. Pacientams reikia patarti, kad, atsiradus sunkios depresijos, psichozės požymių ar minčių apie savižudybę, nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, kad jis įvertintų, ar šie reiškiniai

nėra susiję su efavirenzo vartojimu. Jeigu tai pasitvirtina, reikia spręsti, ar tolesnio gydymo rizika nėra didesnė už naudą (žr. 4.8 skyrių).

Nervų sistemos simptomai

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

Traukuliai

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

Inkstų veiklos sutrikimas

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

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

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo (NVPNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų veiklos sutrikimo rizikos faktorių, nustatyta ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei efavirenas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis skiriamas kartu su NVPNU, reikia tinkamai stebėti inkstų veiklą.

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

Prieš pradėdant gydymą efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu rekomenduojama visiems pacientams apskaičiuoti kreatinino klirensą bei pacientams, kuriems nėra inkstų veiklos sutrikimo rizikos faktorių, tirti inkstų veiklą (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) po dviejų–keturių gydymo savaičių, po trijų gydymo mėnesių ir paskui kas tris–šešis mėnesius. Pacientams, kuriems yra buvę inkstų funkcijos sutrikimų, ar pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimo rizika, reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki mažiau kaip < 50 ml/min bet kuriam pacientui, vartojančiam efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio, per vieną savaitę reikia pakartotinai ištirti inkstų veiklą, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Kadangi efavirenas / emtricitabinas / tenofoviro

dizoproksilis yra sudėtinis vaistinis preparatas ir kiekvienos sudedamosios veikliosios medžiagos dozavimo intervalų pakeisti neįmanoma, todėl būtina gydymą efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu laikinai nutraukti pacientams, kuriems patvirtintas kreatinino klirensas yra mažesnis kaip < 50 ml/min ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų veiklos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis. Tiems atvejams, kai reikia nutraukti gydymą viena iš efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vaistiniai preparatai.

Poveikis kaulams

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

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

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

Dėl tenofoviro dizoproksilio vartojimo gali sumažėti kaulų mineralinis tankis (KMT).

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

Odos reakcijos

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

Kūno masė ir metabolizmo rodikliai

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracija kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet

kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentraciją kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

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

Kaulų nekrozė

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

Pacientai, turintys mutavusių ŽIV-1 padermių

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

Senyvi pacientai

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

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Efavireno / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio sudėtyje yra efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant efavireno / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio. Šių veikliųjų medžiagų sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

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

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

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

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

Sąveika su kanabinoidų testu

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

Draudžiami kartu vartoti vaistiniai preparatai

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

Elbasviras / grazopreviras

Efavireno / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio draudžiama skirti kartu su elbasviru / grazopreviru, nes tai gali nulemti virusologinio atsako į elbasvirą / grazoprevirą sumažėjimą (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę).

Vorikonazolas

Efavirenzą ir vorikonazolą standartinėmis dozėmis kartu skirti draudžiama. Kadangi efavirenas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavireno dozė negali būti pakeista, todėl vorikonazolo kartu su efavirenu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu skirti negalima (žr. 4.5 skyrių ir 1 lentelę).

*Jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai*

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

Metamizolas

Efavirenzą vartojant kartu su metamizolu, kuris yra metabolizuojančių fermentų, įskaitant CYP2B6 ir CYP3A4, induktorius, gali sumažėti efavirenzo koncentracija plazmoje ir gali sumažėti klinikinis veiksmingumas. Todėl metamizolo ir efavirenzo kartu reikia vartoti atsargiai; prireikus reikia stebėti klinikinį atsaką ir (arba) veikliosios medžiagos koncentraciją.

QT intervalą pailginantys vaistiniai preparatai

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

Nerekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Atazanaviro ir ritonaviro derinys

Parengti dozavimo rekomendacijas atazanaviro ir ritonaviro deriniui su efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka, todėl kartu skirti atazanaviro ir ritonaviro derinį bei efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio nerekomenduojama (žr. 1 lentelę).

Didanozinas

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

Sofosbuviras / velpatasviras ir sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras

Kartu vartoti efavirenzą / emtricitabiną / tenofoviro dizoproksilį ir sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

Pro inkstus šalinami vaistiniai preparatai

Kadangi emtricitabinas ir tenofoviras daugiausia šalinami pro inkstus, efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio skyrimas kartu su vaistiniais preparatais, bloginančiais inkstų veiklą ar konkuruojančiais dėl aktyvios sekrecijos kanalėliuose (pvz., cidofoviru), gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

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

Prazikvantelis

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

Kita sąveika

Efavireno/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio arba atskirų jos sudedamųjų ir kitų vaistinių preparatų sąveika yra nurodyta toliau pateiktoje 1 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „b.i.d.“, vieną kartą per parą - „q.d.“, kas 8 valandas „q8h“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinis intervalas.

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavireno 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFЕКCINIAI		
ŽIV antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg per parą, 100 mg q.d. ir 245 mg q.d.)	Atazanaviro: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Atazanaviro ir ritonaviro vartojimas kartu su tenofoviru padidino tenofoviro ekspoziciją. Didesnės tenofoviro koncentracijos galėtų sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, tarp jų inkstų veiklos sutrikimus.	Atazanavirą ir ritonavirą vartoti kartu su efavirenu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Atazanaviras/ritonaviras/efavirenzas (400 mg q.d, 100 mg q.d ir 600 mg q.d, visi skiriami valgio metu) Atazanaviras/ritonaviras/efavirenzas (400 mg q.d, 200 mg q.d ir 600 mg q.d, visi skiriami valgio metu)	Atazanaviro (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % iki ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 iki ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 iki ↓ 51) Atazanaviro (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 % iki ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 % iki ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16 iki ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Palyginus su 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro q.d vakare be efavirenzo. Šis atazanaviro C_{min} sumažėjimas gali turėti neigiamą poveikį atazanaviro veiksmingumui. ** remiantis istoriniu palyginimu. Skirti efavirenzą kartu su atazanaviru / ritonaviru nerekomenduojama.	
Atazanaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Darunaviras/ritonaviras/efavirenzas (300 mg b.i.d. *, 100 mg b.i.d ir 600 mg q.d) *Mažesnės nei rekomenduojamos dozės; panašių rezultatų tikimasi vartojant rekomenduojamas dozes.	Darunaviro: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15% (CYP3A4 inhibicija)	Efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio kartu vartojant su darunaviru / ritonaviru po 800 / 100 mg q.d., darunaviro C_{min} gali būti mažesnė nei optimali. Jei efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio reikia vartoti kartu su darunaviru / ritonaviru, reikia taikyti darunaviro / ritonaviro 600 / 100 mg q.d režimą. Darunaviro ir ritonaviro kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu reikėtų skirti atsargiai. Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą. Gali reikėti stebėti inkstų veiklą, ypač pacientams, sergantiems sisteminėmis ar inkstų ligomis, arba pacientams, vartojantiems nefrotoksinių vaistų.
Darunaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.) *mažesnė nei rekomenduojama dozė	Darunaviro: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Darunaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta. Esant skirtingiems šalinimo būdams sąveikos nesitikima.	
Fozamprenaviras/ritonaviras/efavirenas (700 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra	Efavirenzą / emtricitabiną / tenofoviro dizoproksilį ir fozamprenavirą / ritonavirą galima skirti kartu nekoreguojant dozės. Žr. žemiau esančią ritonaviro eilutę.
Fozamprenaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta	
Fozamprenaviras/ritonaviras/tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta	
Indinaviras/efavirenas (800 mg q8h ir 200 mg q.d.)	Efavirenzo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinaviro: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 iki ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % Pastebėtas panašus indinaviro ekspozicijos sumažėjimas, kai indinaviro 1000 mg q8h buvo skiriamas su 600 mg q.d.efavirenzu. (CYP3A4 indukcija) Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žr. tolesnį skyrį apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas indinaviro deriniui su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Kol sumažėjusios indinaviro koncentracijos klinikinė reikšmė nenustatyta, stebėtos farmakokinetikos sąveikos dydį reikia turėti galvoje renkantis gydymo režimą, kuriame yra efavirenas (sudedamoji efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio dalis) ir indinaviras.
Indinaviras/emtricitabinas (800 mg q8h / 200 mg q.d.)	Indinaviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinaviras/tenofoviro dizoproksilis (800 mg q8h / 245 mg q.d.)	Indinaviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproskilio 245 mg dozėmis)
Lopinaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproskilis (400 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.)	Lopinaviro ir ritonaviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 iki ↑ 66) Didesnė tenofoviro koncentracija galėtų sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, tarp jų inkstų sutrikimus.	Parengti dozavimo rekomendacijas lopinaviro ir ritonaviro deriniui su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu duomenų nepakanka. Lopinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Lopinaviras/ritonaviro minkštosios kapsulės arba geriamasis tirpalas/efavirencas Lopinaviras/ritonaviro tabletės/efavirencas (400/100 mg b.i.d. / ir 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Reikšmingai sumažėjus lopinaviro ekspozicijai reikia koreguoti lopinaviro ir ritonaviro dozę. Vartojama kartu su efavirenzu ir dviem nukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) grupės preparatais, 533 mg lopinaviro ir 133 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) b.i.d. dozė reiškė panašią lopinaviro koncentraciją plazmoje kaip ir 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) b.i.d. dozė be efavirenzo (ankstesni duomenys). Lopinaviro koncentracija: ↓ 30 iki 40 % Lopinaviro koncentracijos: panašiai kaip ir lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg b.i.d. be efavirenzo. Reikia koreguoti lopinaviro ir ritonaviro dozę, kai jie skiriami su efavirenzu. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žr. ankstesnį skyrį apie ritonavirą.	
Lopinaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ritonaviras/efavirenzas (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonaviro: Ryto AUC: ↑ 18 % (↑ 6 iki ↑ 33) Vakaro AUC: ↔ Ryto C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 iki ↑ 38) Vakaro C_{max}: ↔ Ryto C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 iki ↑ 86) Vakaro C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 iki ↑ 50) Efavirenzo: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 iki ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 iki ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 iki ↑ 46) (su CYP susijusio oksidacinio metabolizmo slopinimas) Kai efavirenzas buvo vartojamas kartu su 500 mg ar 600 mg b.i.d. ritonaviro doze, derinys nebuvo gerai toleruotas (pavyzdžiui, pasireiškė svaigulys, pykinimas, parestezija ir padidėjo kepenų fermentų kiekis). Apie efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių (100 mg, q.d. / b.i.d.) toleravimą duomenų nepakanka.	600 mg ritonaviro dozes vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama. Kai efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojama kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, reikia apsvarstyti su efavirenzu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnio padidėjimo dėl galimos farmakodinaminės sąveikos galimybę.
Ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Sakvinaviras/ritonaviras/efavirenzas	Sąveika netirta. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žr. ankstesnį skyrį apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas sakvinaviro ir ritonaviro deriniui su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Sakvinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sakvinaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta, tenofoviro dizoproksilio skiriant su ritonaviru, paskatintu sakvinaviru.	nerekomenduojama. Efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartoti kartu su sakvinaviru kaip vienintelį proteazės inhibitorių nerekomenduojama.
Sakvinaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
CCR5 antagonistai		
Maravirokas/efavirenzas (100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Maraviroko: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 iki ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 iki ↓ 62) Efavirenzo koncentracija nematuota, poveikio nesitikima.	Apie vaistus, kurių sudėtyje yra maraviroko, žr. preparato charakteristikų santraukoje.
Maravirokas/tenofoviras dizoproksilis (300 mg b.i.d. /245 mg q.d.)	Maravirokas: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro koncentracija nematuota, poveikio nesitikima.	
Maravirokas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Integrazės grandinės perkėlimo inhibitorius		
Raltegraviras/efavirenzas (400 mg viena dozė/-)	Raltegraviro: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGTA1 indukcija)	Efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio ir raltegraviro galima skirti kartu nekoreguojant dozės.
Raltegraviras/tenofoviras dizoproksilis (400 mg b.i.d./)	Raltegraviro: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) Tenofoviro: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegraviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (nuo ↓ 43 iki ↑ 24) Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (nuo ↑ 77 iki ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (nuo ↑ 56 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (nuo ↑ 137 iki ↑ 197)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (nuo ↑ 14 iki ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53 % (nuo ↓ 61 iki ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (nuo ↓ 57 iki ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (nuo ↓ 64 iki ↓ 48) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81 % (nuo ↑ 68 iki ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (nuo ↑ 53 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (nuo ↑ 100 iki ↑ 143)	Numatoma, kad, kartu vartojant efavirenzą / emtricitabiną / tenofoviro dizoproksilį ir sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą/velpatasvirą/voksilaprevirą, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti. Kartu vartoti efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio su sofosbuviru / velpatasviru arba sofosbuviru/velpatasviru/voksilapreviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg / 100 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Tirta tik sąveika su sofosbuviru/velpatasviru. Numatoma: Voksilapreviras:↓	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (nuo ↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (nuo ↓ 30 iki ↑ 16) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (nuo ↑ 8 iki ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis ir sofosbuviras gali būti vartojami kartu, nekoreguojant dozės.
Antibiotikai		
Klaritromicinas/efavirenzas (500 mg b.i.d. ir 400 mg q.d.)	Klaritromicino: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 iki ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 35) Klaritromicino 14-hidroksimetabolito: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 iki ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 iki ↑ 69) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 iki ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46 % sveikų savanorių, vartojusių efavirenzą ir klaritromiciną, pasireiškė bėrimas.	Šių klaritromicino kiekio plazmoje pokyčių klinikinė reikšmė nežinoma. Galima apsvarstyti alternatyvas klaritromicinui (pvz., azitromicinas). Kitų makrolidų grupės antibiotikų, tokių kaip eritromicinas, vartojimas kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu netirtas.
Klaritromicinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Klaritromicinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproskilio 245 mg dozėmis)
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifabutinas/efavirenzas (300 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Rifabutino: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 iki ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 iki ↓ 56) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 iki ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Skiriant jį kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu rifabutino paros dozę reikia padidinti 50 %. Kai rifabutinas skiriamas pagal 2 ar 3 kartų per savaitę režimą kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų padvigubinti rifabutino dozės. Šio dozės koregavimo klinikinis poveikis nebuvo reikiamai įvertintas. Koreguojant dozę būtina atsižvelgti į konkretaus asmens preparato toleravimą ir virusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių).
Rifabutinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	Kai efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproskilio vartojama su rifampicinu 50 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, papildomos 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenzo dozės ekspozicija gali būti panaši į 600 mg efavirenzo paros dozės be rifampicino ekspoziciją. Šios dozės korekcijos klinikinė reikšmė nebuvo pakankamai ištirta. Koreguojant dozę būtina atsižvelgti į individualų toleravimą ir virusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių). Rifampicino dozės koreguoti nerekomenduojama, kai jis skiriamas kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu.
Rifabutinas/tenofoviras dizoproskilis	Sąveika netirta.	
Rifampicinas/efavirenzas (600 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Efavirenzo: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 iki ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) (CYP3A4 ir CYP2B6 indukcija)	Kai efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproskilio vartojama su rifampicinu 50 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, papildomos 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenzo dozės ekspozicija gali būti panaši į 600 mg efavirenzo paros dozės be rifampicino ekspoziciją. Šios dozės korekcijos klinikinė reikšmė nebuvo pakankamai ištirta. Koreguojant dozę būtina atsižvelgti į individualų toleravimą ir virusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių). Rifampicino dozės koreguoti nerekomenduojama, kai jis skiriamas kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproskiliu.
Rifampicinas/tenofoviras dizoproskilis (600 mg q.d. ir 245 mg q.d.)	Rifampicino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Itrakonazolas/efavirencas (200 mg b.i.d. ir 600 mg q.d.)	Itrakonazolo: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 iki ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 iki ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 iki ↓ 58) (itakonazolo koncentracijos sumažėjimas dėl CYP3A4 indukcijos) Hidroksiitakonazolo: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 iki ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 iki ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 iki ↓ 60) Efavirencas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Kadangi itrakonazolo dozės vartojant kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu koreguoti nerekomenduojama, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų rinkti alternatyvaus priešgrybelinio gydymo.
Itrakonazolas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Itrakonazolas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Pozakonazolas/efavirencas (-/400 mg q.d.)	Pozakonazolo: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (UDP-G indukcija)	Reikėtų vengti kartu skirti pozakonazolo ir efavirencas / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio, nebent nauda pacientui yra didesnė nei rizika.
Pozakonazolas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Pozakonazolas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Vorikonazolas/efavirencas (200 mg b.i.d. ir 400 mg q.d.)	Vorikonazolo: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % Efavirencas: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (konkurencinis oksidacinio metabolizmo slopinimas) Standartinėmis dozėmis efavirencą kartu su vorikonazolu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).	Kadangi efavirencas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis yra fiksuotos dozės vaistinis preparatas, efavirencas dozės negalima pakeisti, todėl vorikonazolą kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu skirti draudžiama.
Vorikonazolas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Vorikonazolas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoprosilium (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
Antimaliariniai preparatai		
Artemeteras / lumefantrinas / efavirencas (20 / 120 mg tabletė, 6 dozės kiekviena po 4 tabletes per 3 paras / 600 mg q.d.)	Artemeteras: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % Dihidroartemizininas (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % Lumefantrinas: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirencas: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kadangi dėl sumažėjusios artemetero, dihidroartemizinino arba lumefantrino koncentracijos gali sumažėti antimaliarinis veiksmingumas, reikia atsargiai kartu skirti efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio ir artemeterio / lumefantrino tabletes.
Artemeteras/lumefantrinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Artemeteras / lumefantrinas / tenofoviro dizoprosilis	Sąveika netirta.	
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas/efavirencas (250 / 100 mg viena dozė / 600 mg q.d.)	Atovakvonas: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 iki ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 iki ↓ 61) Proguanilas: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 iki ↓ 65) C_{max}: ↔	Reikia vengti kartu vartoti atovakvoną bei proguanilą su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoprosilium.
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Atovakvonas bei proguanilo hidrochloridas/tenofoviro dizoprosilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
PRIŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas/efavirenzas (400 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Karbamazepino: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 iki ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 iki ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 iki ↓ 44) Efavirenzo: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 iki ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 iki ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 iki ↓ 53) (karbamazepino koncentracija sumažėja dėl CYP3A4 indukcijos; efavirenzo koncentracija sumažėja dėl CYP3A4 ir CYP2B6 indukcijos). Didelių dozių tiek efavirenzo, tiek karbamazepino vartojimas kartu nebuvo tirtas.	Parengti dozavimo rekomendacijas karbamazepino deriniui su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Reikėtų apsvarstyti alternatyvaus prieštraukulinio vaistinio preparato skyrimą. Karbamazepino kiekį plazmoje reikia periodiškai stebėti.
Karbamazepinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Karbamazepinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Fenitoinas/fenobarbitalis/prieštraukuliniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP izoenzimų substratai	Sąveika su efavirenzu, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu netirta. Efavirenzą vartojant kartu su fenitoinu, fenobarbitaliu ar kitais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izozimų substratai, yra kiekvieno iš jų koncentracijos plazmoje sumažėjimo arba padidėjimo galimybė.	Kai efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio skiriama kartu su prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izoenzimų substratai, reikia periodiškai stebėti prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentraciją.
Valproinė rūgštis/efavirenzas (250 mg b.i.d. ir 600 mg q.d.)	Kliniškai reikšmingo poveikio efavirenzo farmakokinetikai nėra. Negausūs duomenys rodo, kad nėra kliniškai reikšmingo poveikio ir valproinės rūgšties farmakokinetikai.	Efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio ir valproinės rūgšties galima skirti nekoreguojant dozės. Pacientą reikia stebėti dėl traukulių.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Valproinė rūgštis/emtricitabinas	Sąveika netirta.	Efavirenas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis gali būti skiriamas kartu su vigabatrinu arba gabapentinu nekoreguojant dozės.
Valproinė rūgštis/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Vigabatrinas/efavirenas Gabapentinas/efavirenas	Sąveika netirta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima, nes vigabatrinas ir gabapentinas visiškai pašalinami nepakitę su šlapimu ir nesitikima, kad jie konkuruotų su efavirenzu dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir šalinimo kelių.	
Vigabatrinas/emtricitabinas Gabapentinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Vigabatrinas/tenofoviras dizoproksilis Gabapentinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
ANTIKOAGULIAITAI		
Varfarinas/efavirenas Acenokumarolis/efavirenas	Sąveika netirta. Dėl efavirenzo gali padidėti arba sumažėti varfarino arba acenokumarolio koncentracija plazmoje ir pastarojo poveikis.	Skiriant kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti varfarino arba acenokumarolio dozę.
ANTIDEPRESANTAI		
Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSASI)		
Sertralinas/efavirenas (50 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Sertralino: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 iki ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 iki ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 iki ↓ 58) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 iki ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kai skiriama kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu, sertralino dozę reikia didinti pagal klinikinį atsaką.
Sertralinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Sertralinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Paroksetinas/efavirenas (20 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Paroksetino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nekeičiant dozės efavirenas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis ir paroksetinas gali būti skiriami kartu.
Paroksetinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Paroksetinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	Nekeičiant dozės efavirenas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis ir fluoksetinas gali būti skiriami kartu.
Fluoksetinas/efavirenas	Sąveika netirta. Kadangi fluoksetino ir paroksetino metabolizmo pobūdis panašus, t.y. stipriai slopina CYP2D6, tai ir fluoksetinui tikimasi panašios nedidelės sąveikos.	
Fluoksetinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Fluoksetinas/tenofovirus dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Norepinefrino ir dopamino reabsorbcijos inhibitorius		
Bupropionas/efavirenas [150 mg viena dozė (pailginto atpalaidavimo) / 600 mg q.d.]	Bupropionas: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 iki ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 47) Hidroksibupropionas: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 iki ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Bupropiono dozę didinti reikia atsižvelgiant į klinikinį atsaką, tačiau didžiausios rekomenduojamos bupropiono dozės negalima viršyti. Efavirenzo dozės keisti nereikia.
Bupropionas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Bupropionas/tenofovirus dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMA VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Kalcio kanalų blokatoriai		
Diltiazemas/efavirensas (240 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Diltiazemo: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 iki ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 iki ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 iki ↓ 75) Dezacetildiltiazemo: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 iki ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 iki ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 iki ↓ 75) N-monodesmetildiltiazemo: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 iki ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) Efavirenzo: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 iki ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 iki ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 iki ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo farmakokinetikos rodmenų padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.	Diltiazemo, vartojamo kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu, dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. diltiazemo Preparato charakteristikų santrauką).
Diltiazemas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Diltiazemas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Verapamilis, felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Sąveika su efavirenzu, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu netirta. Kai efavirenzas skiriamas kartu su kalcio kanalų blokatoriumi, kuris yra fermento CYP3A4 substratas, atsiranda kalcio kanalų blokatoriaus koncentracijos plazmoje sumažėjimo galimybė.	Kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu skiriamo kalcio kanalų blokatoriaus dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (Žr. kalcio kanalų blokatoriaus Preparato charakteristikų santrauką).

LIPIDŲ KIEKĮ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI

HMG Ko-A Reduktazės Inhibitoriai

Atorvastatinas/efavirenzas (10 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Atorvastatino: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 iki ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 iki ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatino: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 iki ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 iki ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatino: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 iki ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 iki ↓ 51) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 iki ↓ 26)	Reikia periodiškai stebėti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti atorvastatino dozę (žr. atorvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Atorvastatinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	Reikia periodiškai tikrinti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti pravastatino dozę (žr. pravastatino preparato charakteristikų santrauką).
Atorvastatinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Pravastatinas/efavirenzas (40 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Pravastatino: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 iki ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 iki ↑ 12)	
Pravastatinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Pravastatinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Simvastatinas/efavirenzas (40 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Simvastatino: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 iki ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 iki ↓ 79) Simvastatino rūgšties: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 iki ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 iki ↓ 58) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 iki ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 iki ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo vartojimas kartu su atorvastatinu, pravastatinu ar simvastatinu efavirenzo AUC ar C_{max} nepaveikė.	Reikia periodiškai tikrinti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti simvastatino dozę (žr. simvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Simvastatinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	Efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio ir rozuvastatino galima skirti kartu nekoreguojant dozės.
Simvastatinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Rozuvastatinas/efavirenzas	Sąveika netirta. Rozuvastatino daug pašalinama nepakitusio su išmatomis, todėl sąveikos su efavirenzu nesitikima.	
Rozuvastatinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Rozuvastatinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Geriamieji: Etinilestradiolis + norgestimatas ir efavirencas (0,035 mg + 0,25 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Etinilestradiolio: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 iki ↓ 25) Norelgestromino (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 iki ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 iki ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 iki ↓ 85) Levonorgestrelis (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 iki ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 iki ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 iki ↓ 90) (metabolizmo indukcija) Efavirencas: kliniškai reikšmingos sąveikos nėra. Šio poveikio klinikinė reikšmė nežinoma.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti ir patikimą barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
Etinilestradiolis/tenofoviras dizoproksilis (-/ 245 mg q.d.)	Etinilestradiolio: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimatas/etinilestradiolis/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Injekciniai: Depomedroksiprogesterono acetatas (DMPA)/efavirenas (150 mg DMPA viena dozė IM)	3 mėnesių trukmės vaistinių preparatų sąveikos tyrime nebuvo nustatyta reikšmingų MPA farmakokinetikos rodiklių skirtumų tarp tiriamųjų, kurios gavo antivirusinį gydymą efavirenzu, palyginus su tiriamosiomis, kurios negavo tokio gydymo. Panašius rezultatus gavo ir kiti tyrėjai, nors antrame tyrime MPA koncentracija plazmoje buvo įvairesnė. Abiejuose tyrimuose tiriamųjų, kurioms buvo skiriamas efavirenas ir DMPA, progesterono koncentracija plazmoje išliko nedidelė ir derėjo su ovuliacijos slopinimu.	Dėl nepakankamos informacijos kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
DMPA/tenofovirus dizoproksilis	Sąveika netirta.	
DMPA/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Implantai: Etonogestrelis/efavirenas	Galima tikėtis sumažėjusios tonogestrelis ekspozicijos (CYP3A4 indukcija). Vaistui patekus į rinką, buvo pavienių pranešimų apie nepakankamą kontracepciją etonogestreliu pacientėms, gydytoms efavirenzu.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
Etonogestrelis/tenofoviro dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Etonogestrelis/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
IMUNITETĄ SLOPINANTYS VAISTAI		
CYP3A4 metabolizuojami imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimusas, sirolimusas) ir efavirenas	Sąveika netirta. ↓ tikėtina imunosupresanto ekspozicija (CYP3A4 indukcija). Nenumanoma, kad šie imunosupresantai veiktų efavirenzo ekspoziciją.	Gali reikėti koreguoti imunosupresanto dozę. Rekomenduojama atidžiai stebėti imunosupresanto koncentraciją ne trumpiau kaip dvi savaites (kol pasiekiamas stabili koncentracija), kai pradedamas arba nutraukiamas gydymas efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Takrolimusas/emtricitabinas/ tenofoviras dizoproksilis (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimusas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔ Tenofoviro dizoproksilis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₂₄ : ↔	
OPIOIDAI		
Metadonas/efavirenzas (35–100 mg q.d. ir 600 mg q.d.)	Metadono: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 iki ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 iki ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo ŽIV infekuoti intraveninių narkotikų vartotojai, efavirenzo vartojimas kartu su metadonu sąlygojo sumažėjusią metadono koncentraciją plazmoje ir abstinenciją dėl opiatų nutraukimo. Metadono dozė buvo padidinta vidutiniškai 22 %, kad sušvelnintų abstinencijos simptomus.	Reikia vengti vartoti kartu su efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
Metadonas/tenofoviras dizoproksilis (40–110 mg q.d. ir 245 mg q.d.)	Metadono: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadonas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis veikliųjų medžiagų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoprosilium (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
Buprenorfinas/naloksonas/efavirenasas	Buprenorfino: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfino: AUC: ↓ 71 % Efavirenzo: kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Nepaisant sumažėjusio buprenorfino poveikio, pacientams nutraukimo simptomų nebuvo. Skiriant kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoprosilium, gali nereikėti koreguoti buprenorfino dozės.
Buprenorfinas/naloksonas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Buprenorfinas/naloksonas/tenofoviras dizoprosilis	Sąveika netirta.	

¹ Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

Su kitais vaistiniais preparatais atlikti klinikiniai tyrimai

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys (žr. žemiau ir 5.3 skyrių)

Efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio vartojančios moterys turi vengti nėštumo. Prieš pradėdant vartoti efavirenzą / emtricitabiną / tenofoviro dizoprosilį vaisingo amžiaus moterys turi patikrinti dėl nėštumo.

Vyrų ir moterų kontracepcija

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

Nėštumas

Efavirenasas

Retrospektyviai iš viso buvo nustatyti septyni atvejai, kurių duomenys atitiko nervinio vamzdelio defektus, įskaitant meningomielocelę, visų šių naujagimių motinos pirmąjį nėštumo trimestrą buvo veikiamos efavirenzu kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus vartojusias bet kokiais fiksuotos dozės derinio tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzo). Vartojusiosioms fiksuotos dozės derinio

tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio, yra pastebėti du papildomi atvejai (1 prospektyvinis ir 1 retrospektyvinis), įskaitant reiškinius, atitinkančius nervinio vamzdelio defektus. Priežastinis ryšys tarp šių reiškinių ir efavirenzo vartojimo nėra nustatytas, jų bendras vardiklis nežinomas. Kadangi nervinio vamzdelio defektai atsiranda per pirmąsias 4 vaisiaus vystymosi savaites (tuo metu nervinis vamzdelis užsidaro), šis galimas pavojus turėtų būti aktualus pirmąjį nėštumo trimestrą efavirensu veikiamoms moterims.

Iki 2013 metų liepos mėnesio nėščiųjų antiretrovirusinio gydymo registras (angl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) buvo gavęs prospektyvinius duomenis apie daugiau negu 904 nėštumų, kurių pirmojo trimestro metu buvo patirta efavirenzo ekspozicija kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, pasibaigusį 766 gyvų naujagimių gimimu. Vienam naujagimiui buvo pastebėtas nervinio vamzdelio defektas, o kitų apsigimimų pobūdis ir dažnis buvo panašūs, kaip ir naujagimiams, kurie iki gimimo buvo paveikti vaistinių preparatų deriniais be efavirenzo, arba kurių motinos nebuvo užsikrėtusios ŽIV. Nervinio vamzdelio defekto dažnis bendrojoje populiacijoje yra 0,5 – 1 atvejis 1 000 gyvų gimusiųjų.

Nenormalaus išsivystymo atvejų buvo pastebėta efavirensu gydytų beždžionių vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Emtricitabinas ir tenofoviras dizoprosilis

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoprosililio vartoti negalima, nebent dėl moters klinikinės būklės būtinas gydymas efavirensu / emtricitabinu / tenofoviro dizoprosililiu.

Žindymas

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

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio derinys buvo tiriamas su 460 pacientų skiriant arba fiksuotos dozės derinį efavirensas/emtricitabinas/tenofoviro dizoprosilis (tyrimas AI266073), arba atskirų komponentų preparatus (tyrimas GS-01-934). Nepageidaujamos reakcijos bendrai buvo tokios pat, kaip ir ankstesniuose tyrimuose su atskirais komponentais. Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios galimai arba tikėtina buvo susijusios su

efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio vartojimu pacientams, gydytiems iki 48 savaičių tyrime A1266073, buvo psichikos sutrikimai (16 %), nervų sistemos sutrikimai (13 %), ir virškinimo trakto sutrikimai (7 %).

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, pvz., Stivenso – Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir daugybinių eritemų, neuropsichines nepageidaujamas reakcijas (pvz., sunkią depresiją, nusižudymą, į psichozę panašius priepuolius); sunkius kepenų veiklos sutrikimus, pankreatitą ir laktacidozę (kartais mirtiną).

Taip pat gauta pranešimų apie inkstų pažeidimą, inkstų nepakankamumą ir nedažnai pasireiškiančią proksimalinę inkstų tubulopatiją (įskaitant Fanconi sindromą), kartais sukeliančią kaulų pakenkimą (nedažnai pasibaigiantį lūžiais). Reikia stebėti pacientų, vartojančių efavirenzą / emtricitabiną / tenofoviro dizoproksilį, inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Nutraukus ŽIV ir HBV infekuotų pacientų gydymą efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio gali smarkiai paūmėti hepatitas (žr. 4.4 skyrių).

Efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio skiriant su maistu gali padidėti efavirenzo ekspozicija ir dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Lentelėse pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikiniuose tyrimuose ir po to, kai efavirenzas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilis ir minėtos veikliosios medžiagos pateko į rinką, kurias sukėlė kiekviena iš veikliųjų efavirenzas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilis medžiagų, vartotų sudėtiniam antiretrovirusiniam gydymui, išvardytos žemiau 2 lentelėje pagal organų sistemų klases, dažnį ir efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio komponentą (-us), su kuriuo (-iais) siejamos nepageidaujamos reakcijos. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ar reti ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Nepageidaujamos reakcijos, siejamos su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio vartojimu: Tyrimo A1266073 (per 48 savaites; n = 203) metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios tikriausiai ar galimai buvo susijusios vienu iš efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio komponentų, buvo šios:

Dažnos:

- anoreksija

Nedažnos:

- burnos sausumas
- nerišli kalba
- padidėjęs apetitas
- sumažėjęs lytinis potraukis
- mialgija

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

	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>			
Dažni		neutropenija	
Nedažni		anemija ¹	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>			

	Efavirenas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
Dažni		alerginės reakcijos	
Nedažni	padidėjęs jautrumas		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>			
Labai dažni			hipofosfatemija ²
Dažni	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažni	hipercholesterolemija ³		hipokalemija ²
Reti			laktacidozė
<i>Psichikos sutrikimai:</i>			
Dažni	depresija (1,6 % sunki) ³ , nerimas ³ , neįprasti sapnai ³ , nemiga ³	neįprasti sapnai, nemiga	
Nedažni	bandymas nusižudyti ³ , mintys apie savižudybę ³ , psichozė ³ , manija ³ , paranoja ³ , haliucinacijos ³ , euforiška nuotaika ³ , afekto labilumas ³ , sumišimo būklė ³ , agresija ³ , katatonija ³		
Reti	įvykusi savižudybė ^{3,4} , kliesesiai ^{3,4} , neurozė ^{3,4}		
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>			
Labai dažni		galvos skausmas	svaigulys
Dažni	smegenėlių koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai ³ , mieguistumas (2,0 %) ³ , galvos skausmas (5,7 %) ³ , dėmesio sutrikimas (3,6 %) ³ , svaigulys (8,5 %) ³	svaigulys	galvos skausmas
Nedažni	Traukuliai ³ , amnezija ³ , nenormalus mąstymas ³ , ataksija ³ , nenormali koordinacija ³ , sujaudinimas ³ , tremoras		
<i>Akių sutrikimai:</i>			
Nedažni	neryškus matymas		
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai:</i>			
Nedažni	spengimas ausyse, galvos sukimasis		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:</i>			
<i>Kraujagyslių sutrikimai:</i>			
Nedažni	veido paraudimas		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>			
Labai dažni		viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažni	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas	padidėjęs amilazės kiekis, įskaitant padidėjusį kasos amilazės kiekį, padidėjęs serumo lipazės kiekis, vėmimas, pilvo skausmas, nevirškinimas	pilvo skausmas, tempimas pilve, pilvo pūtimas
Nedažni	pankreatitas		pankreatitas

	Efavirenas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i>			
Dažni	padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, padidėjęs gama-glutamilttransferazės (GGT) aktyvumas	padidėjęs AST aktyvumas serume ir (arba) padidėjęs ALT aktyvumas serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių aktyvumas
Nedažni	ūmus hepatitas		
Reti	kepenų nepakankamumas ^{3,4}		kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>			
Labai dažni	išbėrimas (vidutinis – sunkus, 11,6 %; visų laipsnių, 18 %) ³		išbėrimas
Dažni	niežulys	pūslelinis ir pūslinis išbėrimas, pūlinis bėrimas, makulopapulinis išbėrimas, išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (padidėjusi pigmentacija) ¹	
Nedažni	Stivenso – Džonsono (<i>Stevens – Johnson</i>) sindromas, daugiaformė eritema ³ , sunkus išbėrimas (< 1 %)	angioneurozinė edema ⁴	
Reti	fotoalerginis dermatitas		angioneurozinė edema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>			
Labai dažni		padidėjęs kreatinkinazės kiekis	
Nedažni			rabdomiolizė ² , raumenų silpnumas ²
Reti			osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir nedažnai sukelianti lūžius) ^{2,4} , miopatija ²
<i>Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>			
Nedažni			padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą
Reti			inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi kanalėlių nekrozė, nefritas (įskaitant ūminį intersticinį nefritą) ⁴ , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai:</i>			
Nedažni	ginekomastija		
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>			
Labai dažni			bendras silpnumas
Dažni	nuovargis	skausmas, bendras silpnumas	

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

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

³ Smulkiau žr. 4.8 skyrių Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas.

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

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Išbėrimas

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

Psichikos simptomai

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

Nervų sistemos simptomai

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

Kepenų nepakankamumas ir efavirenzis

Vaistui patekus į rinką gauta keletas pranešimų apie kepenų nepakankamumą, įskaitant ir tų pacientų, kurie prieš tai nesirgo kepenų liga ir neturėjo žinomų rizikos faktorių. Kepenų nepakankamumas kai kuriais atvejais pasivystė žaibiška eiga ir prireikė kepenų transplantacijos arba baigėsi mirtimi.

Inkstų veiklos sutrikimas

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

Laktacidozė

Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, nustatyta laktacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga (CPT, C klasės) (žr. 4.3 skyrių) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

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

Kaulų nekrozė

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

Vaikų populiacija

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

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

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Kadangi tenofoviro dizoproksilis gali daryti toksinį poveikį inkstams, rekomenduojama atidžiai sekti inkstų funkcionavimą pacientams, gydomiems efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu, kuriems yra bet koks lengvas inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV ar HCV infekuoti pacientai

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

Hepatito paūmėjimas nutraukus gydymą

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Kai kurie pacientai, atsitiktinai pavartoję efavirenzo po 600 mg du kartus per parą, pranešė, kad

padaugėjo nervų sistemos sutrikimo simptomų. Vienas pacientas patyrė nevalingų nevalingi raumenų susitraukimų.

Gydymas

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

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

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

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

Širdies elektrofiziologija

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

Antivirusinis aktyvumas in vitro

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

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

Atsparumas

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

Efavirenzo ir NRTI tarpusavio kryžminio atsparumo galimybė yra maža, nes yra skirtingos prisijungimo prie viruso vietos ir skirtingi veikimo mechanizmai. Efavirenzo ir PI kryžminio atsparumo galimybė yra maža, nes jie veikia skirtingus fermentus.

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

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

Atsparumas in vivo (antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams)

144 savaitių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klininiame tyrime (GS-01-934), kuriame antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams buvo skiriamas efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilio kaip atskiri vaistiniai preparatai (arba kaip efavirenzo ir fiksuotos emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio deriniai nuo 96 iki 144 savaitės), genotipavimas buvo atliktas su plazmos ŽIV-1 izoliatais, gautais iš visų pacientų, kuriems 144-ąją savaitę buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis didesnis kaip 400 kopijų/ml arba kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą (žr. *Klinikinę patirtis*). 144-ąją savaitę:

- Mutacija M184V/I išsivystė 2 iš 19 (10,5 %) tirtų pacientų izoliatų efavirenzo + emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 10 iš 29 (34,5 %) tirtų pacientų efavirenzo + lamivudino ir zidovudino grupėje (p dydis < 0,05, Fisherio tiksliojo testo lyginant visus pacientus emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio grupėje su lamivudino ir zidovudino grupe).
- Tarp tirtų virusų K65R arba K70E mutacijų neatsirado.
- Genotipinis atsparumas efavirenzui, daugiausia dėl K103N mutacijos, išsivystė virusams, kurie buvo išskirti: 13 iš 19 (68 %) pacientų efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 21 iš 29 (72 %) pacientų efavirenzo, lamivudino ir zidovudino grupėje. Atsparumą lemiančių mutacijų santrauka pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. Atsparumo atsiradimas klininiame tyrime GS-01-934 iki 144-osios savaitės

	Efavirenzas+ emtricitabinas+ tenofoviro dizoproksilis (N=244)	Efavirenzas + lamivudinas ir zidovudinas (N=243)
Atsparumo analizė 144-ąją savaitę	19	31
Gydymo metu rasti genotipai	19 (100 %)	29 (100 %)

Atsparumas efavirenzui ¹	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7 %)

* p dydis < 0,05; Fisher's Exact testu palyginus visus efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupės visus pacientus su visais efavirenzo, lamivudino ir zidovudino grupės visais pacientais.

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

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

144 savaičių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klininiame tyrime (GS-01-934) anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai gavo arba vieną kartą per parą efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozę, arba fiksuotą lamivudino ir zidovudino derinį du kartus per parą ir efavirenzą vieną kartą per parą (žr. emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio Preparato charakteristikų santrauką). Pacientams, kurie pabaigė 144 savaičių trukmės gydymą bet kurioje tyrimo GS-01-934 atšakoje, buvo suteikta galimybė tęsti gydymą atviroje pratęstoje efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio tyrimo fazėje, kai efavirenzas/emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis vartotas nevalgus. Duomenys yra gauti iš 286 pacientų, kurie pakeitė gydymą į efavirenzą/emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilį: 160 anksčiau vartojo efavirenzą, emtricitabiną ir tenofoviro dizoproksilio, o 126 anksčiau vartojo Combivir ir efavirenzą. Abiejų pradinio gydymo grupių pacientams, tyrimo atviroje pratęstoje fazėje gavusių efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio, išsilaikė intensyvus virusologinis slopinimas. 82 % pacientų ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje išliko mažiau nei 50 kopijų/ml, o 85 % pacientų – mažiau nei 400 kopijų/ml po 96 gydymo efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio savaičių (visų į tyrimą įtrauktų pacientų analizė, trūkstami duomenys vertinami kaip neigiami).

Tyrimas AI266073 buvo 48 savaičių trukmės atviras atsitiktinių imčių klininis ŽIV infekuotų pacientų tyrimas, kuriame lygintas efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio veiksmingumas su antiretrovirusiniu gydymu, susidedančiu iš bent dviejų nukleozidų ar nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) su proteazių inhibitoriumi arba nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, bet ne su deriniu, kuriame yra visos efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio veikliosios medžiagos (efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis).

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio buvo vartojama nevalgius (žr. 4.2 skyrių). Pacientai niekada ankstesnio antiretrovirusinio gydymo metu nebuvo patyrę virusologinio gydymo neveiksmingumo, neturėjo žinomų ŽIV-1 mutacijų, kurios suteikia atsparumą kuriai nors iš trijų efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio sudedamųjų dalių bei pacientams mažiausiai tris mėnesius prieš pradedant tyrimą buvo virusologinis slopinimas. Pacientams gydymas buvo arba pakeistas į efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio (n = 203), arba jie toliau tęsė ankstesnį antiretrovirusinį gydymą (n = 97). 48 savaitžių duomenys rodo, kad pacientams, kuriems gydymas atsitiktinės atrankos būdu buvo pakeistas į efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio, išliko didelis, panašus į sukeltą ankstesnio gydymo, virusologinis slopinimas (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. 48 savaitžių veiksmingumo duomenys, gauti klinikiniame tyrime AI266073, kuriame efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio skirta pacientams, kuriems yra sudėtinio antiretrovirusinio gydymo sukeltas virusologinis slopinimas

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

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

M: Trūkstamas

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

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

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

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

Ankstesnis gydymas veikliosiomis efavireno/emtricitabino/tenofoviru dizoprosilio medžiagomis (N=299)	Ankstesnis gydymas NNATI grupės preparatais (N=104)	Ankstesnis gydymas PI grupės preparatais (N=34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

Klinikinių efavirenzo/emtricitabino/tenofoviru dizoprosilio tyrimų su dar negydytais arba intensyviai gydytais pacientais duomenų kol kas nėra. Klinikinės efavirenzo/emtricitabino/tenofoviru dizoprosilio skyrimo patirties nėra pacientams, kuriems taikant pirmaeilį antiretrovirusinį gydymą arba gydant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais yra nepakankamas virusologinis slopinimas.

Pacientai, koinfekuoti ŽIV kartu su HBV

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

Vaičių populiacija

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviru dizoprosilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neiširti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

6 lentelė. Klinikiniame tyrimo GS-US-177-0105 gautų farmakokinetikos duomenų santrauka

Parametras	Efavirezas (n = 45)			Emtricitabinas (n = 45)			Tenofoviru dizoprosilis (n = 45)		
	Bandinys	Standarta	GMR (%)	Bandinys	Standarta	GMR (%)	Bandinys	Standarta	GMR (%)
(ng/ml)	s	s	(90 % PI)	s	s	(90 % PI)	s	s	(90 % PI)
C_{max}	2264,3	2308,6	98,79	2130,6	2384,4	88,84	325,1	352,9	91,46
	(26,8)	(30,3)	(92,28; 105,76)	(25,3)	(20,4)	(84,02; 93,94)	(34,2)	(29,6)	(84,64; 98,83)
AUC_{0-last}	125,623,6	132,795,7	95,84	10682,6	10874,4	97,98	1948,8	1969,0	99,29
(ng·val./ml)^a	(25,7)	(27,0)	(90,73; 101,23)	(18,1)	(14,9)	(94,90; 101,16)	(32,9)	(32,8)	(91,02; 108,32)
AUC_{inf}	146 074,9	155518,6	95,87	10854,9	11054,3	97,96	2314,0	2319,4	100,45
(ng·val./ml)	(33,1)	(34,6)	(89,63; 102,55)	(17,9)	(14,9)	(94,86; 101,16)	(29,2)	(30,3)	(93,22; 108,23)
T_{1/2}	180,6	182,5		14,5	14,6		18,9	17,8	
(val.)	(45,3)	(38,3)		(53,8)	(47,8)		(20,8)	(22,6)	

Bandinys: vienkartinė fiksuotos dozės sudėtinė tabletė, išgerta nevalgius.

Standartas: vienkartinė dozė, susidedanti iš 600 mg efavirenzo tabletės, 200 mg emtricitabino kapsulės ir 245 mg tenofoviro dizoprosilio tabletės, pavartota nevalgius.

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

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

PI - pasikliautinis intervalas

Absorbcija

ŽIV infekuotiems pacientams didžiausia efavirenzo koncentracija plazmoje buvo pasiekta po 5 valandų, pusiausvyrinė koncentracija pasiekta 6-ąją – 7-ąją parą. 35 pacientų, vartojusių 600 mg efavirenzo vieną q.d., pasiekus pusiausvyrinę apykaitą $C_{\max}$ buvo $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %), [vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis (SN) (variacijos koeficientas (% VK))] $C_{\min}$ – $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) ir AUC – $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{val}$ (40 %).

Emtricitabinas yra greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1-2 valandų po dozės pavartojimo. 20 ŽIV infekuotų pacientų išgėrus kartotines emtricitabino dozes, per visą 24 valandų dozavimo intervalą pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją $C_{\max}$ buvo $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (vidurkis $\pm$ S.N.) (39 % VK), $C_{\min}$ – buvo $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80 %), AUC buvo $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{val/ml}$ (31 %).

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

Maisto poveikis

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio vartojimas valgio metu netirtas.

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

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

Pasiskirstymas

Efavirenzas stipriai (daugiau kaip 99 %) jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, daugiausiai albuminu.

Emtricitabino susijungimas su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* yra mažiau kaip 4 % nepriklausomai nuo koncentracijos, jei ji nuo 0,02 iki 200 mikrogramų/ml. Sušvirkšto į veną emtricitabino pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg. Išgertas emtricitabinas plačiai pasiskirsto visame organizme. Vidutinis koncentracijų plazmoje ir kraujyje santykis buvo maždaug 1,0, o vidutinis koncentracijų sėkloje ir plazmoje santykis buvo maždaug 4,0.

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Eliminacija

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

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

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

Ypatingų populiacijų farmakokinetika

Amžius

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

Lytis

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

Etninė grupė

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

Vaikų populiacija

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

Inkstų veiklos sutrikimas

Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilis, pavartotų atskiromis farmacinėmis formomis arba kaip efavirenzą/emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilį, ŽIV infekuotų pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi organizme farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

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

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

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

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

Efavirenzo farmakokinetika pacientų, kurių inkstų veikla pablogėjusi, organizme netirta. Vis dėlto mažiau kaip 1 % efavirenzo dozės pašalinama nepakitusia forma su šlapimu, todėl tikėtinas minimalus inkstų veiklos sutrikimų poveikis efavirenzo ekspozicijai.

Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas mažesnis kaip 50 ml/min), efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio skirti nerekomenduojama. Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų veiklos sutrikimą, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozavimo intervalą, tačiau to padaryti neįmanoma vartojant sudėtinę tabletę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

ŽIV infekuotų pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi organizme efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika netirta (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos sutrikimu, efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio reikia skirti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimą, efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir jo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas vidutinis kepenų veiklos sutrikimas. Efavirenzo vienkartinės dozės tyrimo metu vienam pacientui, turinčiam sunkių kepenų veiklos sutrikimą (*Child- Pugh – Turcotte C klasė*), efavirenzo

pusinė eliminacijos trukmė dvigubai pailgėjo, kas rodo gerokai didesnę vaisto kaupimosi galimybę. Kartotinių efavirenzo dozių tyrimo duomenimis, pacientams, turintiems lengvą kepenų veiklos sutrikimą (*Child - Pugh - Turcotte* A klasė), efavirenzo farmakokinetika reikšmingai nekito, palyginti su kontroline grupe. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar daro įtaką efavirenzo farmakokinetikai vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų veiklos sutrikimas (*Child - Pugh - Turcotte* B ar C klasė).

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Efavirenzas

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

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

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

Emtricitabinas

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

Tenofoviras dizoproksilis

Farmakologinio saugumo ikiklinikinių tenofoviro dizoproksilio tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis duomenimis, esant ekspozicijai didesnei ar tokiai pat, kaip skiriant klinikinės dozės, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams ir sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams pasireiškė jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims, esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusiųjų ekspoziciją. Jaunoms infekuotoms beždžionėms pasireiškė toksinis poveikis kaulams, esant labai didelėms ekspozicijoms (≥ 40 kartų viršijančioms ekspoziciją pacientams), suleidus vaistą po oda. Tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenys parodė, kad galimai antrinis KMT sumažėjimas priklausė nuo fosfatų rezorbcijos

sumažėjimo žarnyne.

Atliekant genotoksiškumo tyrimus gauti teigiami rezultatai *in vitro* pelių limfomos tyrime, neaiškūs Ames testo vienos padermės rezultatai ir silpnai teigiamas DNR sintezės (angl., *unscheduled DNA synthesis*, UDS) testas su pagrindiniais žiurkių hepatocitais. Tačiau pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas *in vivo* buvo neigiamas.

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

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

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys

Vieno mėnesio ar mažiau trukusiuose šio dviejų komponentų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su šunimis nebuvo nustatyta toksinio poveikio padidėjimo, palyginti su tyrimais, atliktais su atskirais derinio komponentais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Natrio laurilsulfatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Magnio stearatas
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Makrogolis 3350
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo yra 2 mėnesiai, kai laikoma gamintojo pakuotėje, ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu dangteliu ir su silikagelio sausikliu.

Pakuotės dydis: 30 plėvele dengtų tablečių ir 90 (3x30) plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1263/001 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) plėvele dengtų tablečių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. vasario 8 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. lapkričio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

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

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

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

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

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

- Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinka iki

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, jei vaistas nėra laikomas aukštesnėje nei 25°C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1263/001 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/17/1263/002 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinka iki

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, jei vaistas nėra laikomas aukštesnėje nei 25°C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŖMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

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

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

- Efavirenzas yra nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI)
- Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI)
- Tenofoviras yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI)

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti draudžiama

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

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

→ **Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nedelsiant pasakykite savo gydytojui.** Šių vaistų vartojimas kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka galėtų sukelti sunkų ar gyvybei pavojingą šalutinį poveikį arba šie vaistai tinkamai neveiks.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Nors ir vartojate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, Jums vis tiek gali išsivystyti su ŽIV infekcija susijusios infekcijos ar kitos ligos.
- Būtina, kad vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka Jus stebėtų Jūsų gydytojas.
- **Pasakykite savo gydytojui:**
 - **jei vartojate kitus vaistus**, kurių sudėtyje yra efavirenz, emtricitabino, tenofovro dizoproksilio, tenofovro alafenamido, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio. Kartu su bet kuriuo iš šių vaistų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti draudžiama.
 - **jeigu sergate ar anksčiau sirgote inkstų liga**, ar jei tyrimai parodė, kad Jūsų inkstų veikla sutrikusi. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunki inkstų liga, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti nerekomenduojama.

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka paprastai nevartojama su kitais vaistais, kurie gali pažeisti Jūsų inkstus (žr. Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Jei tai neišvengiama, Jūsų gydytojas kas savaitę stebės Jūsų inkstų veiklą.

- **jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjęs QT intervalas.**
 - **jeigu esate sirgę psichikos liga**, įskaitant depresiją ir piktnaudžiavimą vaistais ar alkoholiu. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasijutote prislėgti, atsirado minčių apie savižudybę ar keistų minčių (žr. 4 skyrių Galimas šalutinis poveikis).
 - **jeigu Jums yra buvę konvulsijų (priepuolių ar traukulių)** ar Jūs anksčiau buvote gydomi prieštraukuliniais vaistais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas. Jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų, gydytojui gali reikėti patikrinti prieštraukulinių vaistų kiekį Jūsų kraujyje, norint įsitikinti, ar jis nėra pakitęs vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kitą vaistą nuo traukulių.
 - **jeigu esate sirgęs kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą B ar C, ir gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu, yra didesnė sunkių ir galimai pavojingų gyvybei kepenų sutrikimų rizika. Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar gerai veikia Jūsų kepenys arba gali Jums šį vaistą pakeisti kitu. **Nevartokite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, jeigu sergate sunkia kepenų liga** (žr. ankstesniame 2 skyriuje Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti negalima).
- Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai parinks Jums geriausią gydymo planą. Dvi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka veikliosios medžiagos - tenofoviro dizoproksilis ir emtricitabinas –šiek tiek veikia prieš hepatito B virusą, nors emtricitabinas nėra patvirtintas hepatitu B gydyti. Hepatito B simptomai gali pasunkėti nutraukus gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų kraują, kad patikrintų, ar gerai dirba Jūsų kepenys (žr. 3 skyrių, Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka).
- Nepriklausomai nuo to, ar sirgote kepenų liga, ar ne, gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad patikrintų kepenų veiklą
 - **jeigu esate vyresni nei 65 metai.** Ištirta nepakankamai vyresnių nei 65 metų pacientų. Jeigu Jūs vyresni kaip 65 metų ir Jums paskirta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, Jūsų gydytojas rūpestingai Jus stebės.
- **Pradėjęs vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka stebėkite, ar neatsiras:**
 - **svaigulio, sunkaus užmigimo, mieguistumo, sunkumo susikaupti ar nenormalaus sapnavimo požymių.** Šis šalutinis poveikis gali prasidėti pirmąją ar antrąją gydymo parą ir paprastai po 2-4 savaitių išnyksta.
 - **bet kokių odos išbėrimo požymių.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali sukelti odos išbėrimą. Jeigu Jūs matote bet kokius sunkaus išbėrimo su pūslėmis ar karščiavimu požymius, liaukitės vartoję Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir iškart kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums buvo pasireiškęs išbėrimas vartojant kitus NNATI, vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali būti didesnė išbėrimo rizika.

- **bet kokių uždegimo ar infekcijos požymių.** Kai kuriems pacientams, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija (AIDS) ir buvusiomis oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios anksčiau buvusi infekcija gali sukelti uždegimą. Manoma, kad šie simptomai yra dėl organizmo imuninės sistemos atsako pagerėjimo, įgalinančio organizmą kovoti su infekcijomis, kurios gali tūnoti organizme be aiškių simptomų. Jeigu pastebėsite bet kokius infekcijos simptomus, iškart kreipkitės į savo gydytoją.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai puolant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

- **kaulų sutrikimai.** Kai kuriems sudėtinio antiretrovirusinio gydymo vartojantiems pacientams gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulų audinio žūtis dėl kraujo pritekėjimo į kaulą sumažėjimo). Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, didesnis kūno masės indeksas, tarp kitų, gali būti vieni iš daugelio šios ligos išsivystymo rizikos faktorių. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, gėla ir skausmai, ypač šlaunikaulio, kelių ir pečių, ir judėjimo sunkumai. Jei pastebėsite kurį nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Kaulų pažeidimai (kurie pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių, „*Galimas šalutinis poveikis*“). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

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

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

Pasakykite gydytojui, jei žinote, kad sergate osteoporoze. Osteoporoze sergantiems pacientams kaulų lūžių rizika yra didesnė.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Su tam tikrais vaistais Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti draudžiama. Jie pateikti 2 skyriaus pradžioje esančiame poskyryje *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti draudžiama*. Jame įrašyti kai kurie dažnai vartojami vaistai ir kai kurie augaliniai preparatai (tarp jų ir jonažolės), kurie gali sukelti sunkią sąveiką.

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

Be to, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti su bet kokiais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra efavirenz (nebent rekomenduotų gydytojas), emtricitabino, tenofoviro

dizoproksilio, tenofoviro alafenamido, lamivudino arba adefoviro dipivoksilio.

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

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

Galima Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sąveika ir su kitais vaistais, įskaitant augalinius preparatus pvz., ginkmedžio lapų ekstraktus. Dėl to gali pakisti

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Tai gali sutrikdyti tinkamą vaistų veikimą arba pasunkinti bet kurį šalutinį poveikį. Esant reikalui, gydytojas gali koreguoti vaisto dozę arba ištirti kiekį Jūsų kraujyje. **Jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:**

- **Vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka su kitais antivirusiniais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino, gali padidėti didanozino kiekis Jūsų kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Reti, kartais mirtini, kasos uždegimo, laktacidozės (kraujyje per daug pieno rūgšties) atvejai pastebėti tada, kai kartu buvo vartoti vaistai, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilis ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarys, ar gydyti Jus vaistais, kurių sudėtyje yra tenofoviro ir didanozino.
- **Kiti ŽIV infekcijai gydyti vartojami vaistai.** Tai proteazių inhibitoriai: darunaviras, indinaviras, lopinaviras ir ritonaviras, ritonaviras arba atazanaviru ar sakvinaviru sustiprintas ritonaviras. Jūsų gydytojas į tai atsižvelgs prieš paskirdamas Jums alternatyvius vaistus arba keisdamas proteazės inhibitoriaus dozę. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate maraviroko.
- **Vaistai, vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti:** elbasviras / grazopreviras, glecapreviras / pibrentasviras, sofosbuviras / velpatasviras, sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras.
- **Vaistai, vartojami riebalų kiekiui kraujyje sumažinti (kitais dar vadinami statiniais).** Tai atorvastatinas, pravastatinas ir simvastatinas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali sumažinti statinų kiekį Jūsų kraujyje. Gydytojas nustatys Jūsų cholesterolio kiekį ir, jei reikia, pakoreguos Jūsų vartojamo statino dozę.
- **Vaistai, vartojami konvulsijoms ar traukuliams gydyti (prieštraukuliniai vaistai).** Tai karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali sumažinti vaistų nuo traukulių kiekį Jūsų kraujyje. Karbamazepinas gali sumažinti efavirenz, vieno iš sudedamųjų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dalių, kiekį kraujyje. Jūsų gydytojui gali prireikti į tai atsižvelgti skiriant Jums kitą vaistą nuo traukulių.
- **Vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms,** įskaitant tuberkuliozę ir su įgytu imunodeficitu sindromu (IIDS) susijusi *mycobacterium avium* kompleksą, **gydyti.** Tai klaritromicinas, rifabutinas ir rifampicinas. Jūsų gydytojui gali reikėti keisti dozę ar paskirti kitą antibiotiką. Be to, gydytojas gali paskirti Jums papildomą efavirenz dozę ŽIV infekcijai gydyti.
- **Vaistai, vartojami grybelių infekcijai gydyti (priešgrybeliniai vaistai).** Tai itraconazolas arba pozakonazolas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali sumažinti itraconazolo ar pozakonazolo kiekį kraujyje. Jūsų gydytojui gali reikėti į tai atsižvelgti ir paskirti Jums kitą priešgrybelinį vaistą.
- **Vaistai, vartojami maliarijai gydyti.** Tai atovakvonas ir progvanilas arba artemeteras ir lumefantrinas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali sumažinti atovakvono ir progvanilo arba artemetero ir lumefantrino kiekį kraujyje.
- **Hormoninis kontraceptikas, pvz., geriamasis ar injekuojamasis (pvz., Depo-Provera®) ar kontraceptinis implantas (pvz., Implanon®):** turėtumėte taip pat naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali susilpninti hormoninių kontraceptikų poveikį. Kai kurios moterys, vartojusios efavirenz, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtinės dalies, ir naudojusios kontraceptinį implantą, pastėjo, nors nebuvo

- įrodyta, kad efavirenzas gali susilpninti kontracepciją.
- **Prazikvantelis**, vaistas parazitinėms kirmėlių infekcijoms gydyti.
- **Sertralinas**, vaistas depresijai gydyti. Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų sertralino dozę.
- **Metamizolas**, vaistas skausmui ir karščiavimui malšinti.
- **Bupropionas**, vaistas depresijai gydyti arba padėti mesti rūkyti. Gydytojui gali prireikti keisti Jūsų bupropiono dozę.
- **Diltiazemas ar panašūs vaistai (vadinami kalcio kanalų blokatoriais)**. Kai Jūs pradėsite vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų kalcio kanalų blokatorių dozę.
- **Vaistiniai preparatai, skirti apsaugoti nuo transplantuoto organo atmetimo** (dar vadinami imunitetą slopinančiais vaistais), pvz., ciklosporinas, sirolimuzas ar takrolimuzas. Kai pradėsite arba baigiate gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, jūsų gydytojas atidžiai tikrins imunitetą slopinančių vaistų kiekį Jūsų plazmoje ir galbūt patikslins dozę.
- **Varfarinas arba acenokumarolis** (vaistai, naudojami kraujo krešėjimui mažinti): gydytojui gali reikėti keisti varfarino arba acenokumarolio dozę.
- **Ginkmedžio lapų ekstraktas** (augalinis preparatas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Jeigu galite pastoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimo metu, Jums reikia naudoti patikimas barjerinės kontracepcijos formas (pavyzdžiui, prezervatyvus) kartu su kitais kontracepcijos metodais, įskaitant geriamuosius kontraceptikus (tabletes) ar kitokius hormoninius kontraceptikus (pavyzdžiui, implantus ar injekcijas). Efavirenzas, viena iš Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka veikliųjų medžiagų, baigus gydymą kuriam laikui gali išlikti Jūsų kraujyje, todėl, kaip aprašyta pirmiau, Jūs turite ir toliau vartoti kontraceptines priemones dar 12 savaičių baigus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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

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

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

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

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

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Rekomenduojama dozė yra:

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

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

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

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

Jeigu Jūs atsitiktinai išgėrėte per daug Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablečių, Jums gali padidėti šio vaisto nepageidaujamo poveikio rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausią greitosios pagalbos skyrių. Turėkite su savimi tablečių buteliuką, kad galėtumėte lengvai parodyti, ko Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

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

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

Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Nepasitarę su savo gydytoju nenustokite vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sustabdymas gali rimtai pakenkti

Jūsų atsakui į būsimą gydymą. Jei nebevartojote Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, prieš pradėdami vėl vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tabletes pasakykite savo gydytojui. Jeigu turite problemų arba reikia koreguoti dozę, Jūsų gydytojas atsižvelgs į tai skirdamas atskiras Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudedamąsias dalis.

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

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

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

Galimas šalutinis poveikis: nedelsiant praneškite savo gydytojui

- **Pieno rūgšties acidozė** (pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje) yra **retas** (galintis paveikti iki 1 iš 1 000 pacientų) bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Laktacidozės požymiai gali būti šie:
 - gilus ir dažnas kvėpavimas;
 - mieguistumas;
 - šleikštulys (pykinimas), vėmimas ir skrandžio skausmas.

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

Kitas galimas sunkus nepageidaujamas poveikis

Šie nepageidaujami poveikiai yra **nedažnas** (gali paveikti iki 1 iš 100 pacientų):

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas), kurios gali sukelti sunkias odos reakcijas (Stivenso – Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas, daugiaformė raudonė; žr. 2 skyrių);
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- elgesys, susijęs su pykčiu, mintys apie savižudybę, keistos mintys, paranoja, negalėjimas aiškiai mąstyti, bloga nuotaika, realiai nesančių daiktų matymas ar girdėjimas (haliucinacijos), bandymai nusižudyti, asmenybės pokyčiai (psichozė), katatonija (būklė, kai pacientas tam tikrą laiką būna nejudrus ir nekalba);

- kasos uždegimo sukeltas pilvo (skrandžio) skausmas;
- užmaršumas, sumišimas, priepuoliai (traukuliai), nerišli kalba, tremoras (drebėjimas);
- dėl kepenų uždegimo atsiradęs odos ar akių pageltimas, niežulys ar pilvo (skrandžio) skausmas;
- inkstų kanalėlių pažeidimas.

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

Nepageidaujamas poveikis kepenims. Jeigu esate infekuoti ir hepatito B virusu, nutraukus gydymą Jums gali pablogėti hepatito simptomai (žr. 3 skyrių).

Šis nepageidaujamas poveikis yra retas (gali paveikti iki 1 iš 1 000 pacientų):

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

→ **Jei pastebėjote be kokių minėtų poveikį pasakykite savo gydytojui.**

Labai dažnas šalutinis poveikis

Šis nepageidaujamas poveikis yra labai dažnas (gali paveikti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- svaigulys, galvos skausmas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas;
- bėrimai (įskaitant bėrimą raudonais taškeliais ar dėmėmis, kartais su pūslėmis ir odos patinimu), kurie gali būti alerginės reakcijos;
- silpnumas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

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

Kitas galimas nepageidaujamas poveikis

Šis nepageidaujamas poveikis yra dažnas (gali paveikti iki 1 iš 10 pacientų):

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

Be to, tyrimai gali parodyti:

- mažą baltųjų kraujo kūnelių skaičių (sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius gali didinti Jūsų

- polinkį infekcijai);
- kepenų ir kasos sutrikimus;
- padidėjusį riebiųjų rūgščių (trigliceridų), bilirubino ar cukraus kiekį kraujyje.

Šis nepageidaujamas poveikis yra nedažnas (gali paveikti iki 1 iš 100 pacientų):

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

Be to, tyrimai gali parodyti:

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

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

Šis nepageidaujamas poveikis yra retas (gali paveikti iki 1 iš 1 000 pacientų):

- niežintis išbėrimas odoje, sukeltas reakcijos į saulės šviesą;

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ / „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, jei vaistas nėra laikomas aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (sukcinato pavidalu pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės branduolyje: mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, natrio laurilsulfatas, kroskarmeliozės natrio druska, raudonasis geležies oksidas (E172), magnio stearatas, natrio stearilfumaratas
Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172)
Žr. 2 skyrių „Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra natrio“.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka išvaizda ir kiekis pakuotėje

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka plėvele dengtos tabletės yra šviesiai oranžiniai rausvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės nuožulniais kraštais. Tabletės išmatavimai: 20 x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tiekama buteliukais po 30 tablečių, su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir silikagelio sausikliu, kuris padeda apsaugoti Jūsų tabletes nuo drėgmės. Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: dėžutėse yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių arba 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas (-iai)

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. 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

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

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