

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Duomenų, pagrindžiančių efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų derinių, nėra.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji

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

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

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

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

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

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

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

Dozės koregavimas

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

Specialios populiacijos

Senyvi žmonės

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika netirta su pacientais, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Pacientai, sergantys lengva kepenų liga (A klasė pagal Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikaciją), gali būti gydomi normalia rekomenduoja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan doze (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus reikia rūpestingai stebeti, ar nepasireikš nepageidaujamą reakciją, ypač su efavirenu susijusių nervų sistemos simptomu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

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

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

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

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

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

Pacientams:

- kurių šeimos anamnezėje užfiksuota staigi mirtis ar įgimtas pailgėjės 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 išstumimo frakcijai;
- kurių elektrolitų pusiausvyra sunkiai sutrikusi (pvz., yra hipokalemija arba hipomagnezemija).

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

- IA ir III grupių vaistiniai preparatai nuo aritmijos;
- neuroleptikai ir antidepresantai;
- tam tikri antibiotikai, iškaitant 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

Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilis yra fiksotas derinys, todėl negali būti skiriama kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tą pačią veiklių medžiagų: emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio. Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio negalima kartu vartoti su vaistiniais preparatais, kuriuose yra efavirenzo, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio neturi būti skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Kartu vartoti efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilį ir didanoziną nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

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

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

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

Perėjimas nuo proteazių inhibitoriai pagrįsto gydymo

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

Oportunistinės infekcijos

Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį 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, turinčiu su ŽIV infekcija susijusių ligų gydymo patirties.

Maisto poveikis

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

Kepenų liga

Pacientams, turintiems reikšmingų gretutinių kepenų sutrikimų, efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika, saugumas ir veiksmingumas nenustatytas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį skirti draudžiamą (žr. 4.3 skyrių) ir nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Kadangi efavirenzą daugiausia metabolizuojama CYP sistema, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį reikia skirti atsargai. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebeti, ar neatsiranda efavirenzo sukelto nepageidaujamų reakcijų, ypač nervų sistemos. Jų kepenų ligos įvertinimui būtina periodiškai atliki laboratorinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimas, išskaitant lētinį aktyvų hepatitą, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (SARG) metu dažniau būna kepenų funkcijos nukrypimų, todėl juos reikia atitinkamai stebeti. Jei kepenų ligos eiga blogėja ar transaminazių kiekis kraujyje nuolat daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, reikia palyginti tolesnio gydymo, efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį 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 hepatotoksiniais vaistiniais preparatais, taip pat rekomenduojama stebeti kepenų fermentų koncentracijas.

Kepenų reiškiniai

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

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

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

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

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

Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas gydant lētinę HBV infekciją neištirtas. Farmakodinaminiais tyrimais nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras atskirai ir kartu buvo veiklūs prieš HBV (žr. 5.1 skyrių). Ribota klinikinė patirtis rodo, kad emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis yra veiklūs prieš HBV, vartojant juos sudėtiniam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui. Gydymo efavirenzu/ 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 efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu, reikia atidžiai stebeti dar mažiausiai keturis mėnesius, atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Jei įmanoma, būtina užtikrinti hepatito B gydymą. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, sergantiems progresavusia kepenų liga arba ciroze, kadangi hepatito paūmėjimas gydymą nutraukus gali lemti kepenų dekompensaciją.

QTc intervalo pailgėjimas

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

Psichikos simptomai

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 sirsusiems asmenims. Be to, vaistiniams preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkią depresiją, mirtį dėl savižudybės, kliedesius, į psichožę panašų elgesį ir katatoniją. Pacientams reikia patarti, kad, atsiradus sunkios depresijos, psichozės požymiu ar minčiu apie savižudybę, nedelsdami kreiptusi 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 vartojusemiems pacientams dažn nepageidaujami poveikiai buvo galvos svaigimas, nemiga, mieguistumas, pablogėjės dēmesingumas, 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 efavirenu susiję nervų sistemos sutrikimo požymiai dažniausiai atsiranda per pirmasias 1-2 gydymo paras ir paprastai išnyksta po pirmųjų 2-4 savaičių. Pacientus būtina įspėti, kad atsiradę šie dažni simptomai toliau gydantis turėtų išnykti, jei nesusiję su vėliau prasidedančiais retesniais psichikos simptomais.

Traukuliai

Efavirenzą vartojusemiems 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 krauko plazmoje. Vaistinių preparatų sąveikos tyime karbamazepino koncentracija krauko plazmoje sumažėjo, kai karbamazepinas buvo skiriamas kartu su efavirenu (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra buvę traukulių, vaistinį preparatą būtina skirti atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

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

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

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ar kreatinino klirensas sumažėja iki mažiau kaip $< 50 \text{ ml/min}$. bet kuriam pacientui, vartojančiam efavirenzą/ emtricitabina/ tenofoviro dizoproksilį, per vieną savaitę reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Kadangi efavrenzas/ emtricitabins /tenofoviro dizoproksilis yra sudėtinis vaistinis preparatas ir kiekvienos sudedamosios veiklosios medžiagos dozavimo intervalu pakeisti neįmanoma, todėl būtina gydymą laikinai nutraukti pacientams, kuriems patvirtintas kreatinino klirensas yra mažesnis kaip $< 50 \text{ ml/min}$. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis. Tiems atvejams, kai reikia nutraukti gydymą viena iš efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio sudedamuju daliu arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vaistiniai preparatai.

Poveikis kaulams

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

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko iki 144 savaičių, skiriant tenofovirą dizoproksili ŽIV arba HBV infekuotiems pacientams, stebėtas kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas. Šis KMT sumažėjimas paprastai pagerėdavo, nutraukus gydymą.

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 tenofoviru dizoproksiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporoze sergantiems arba kaulų lūžių patyrusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

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

Odos reakcijos

Pastebėtas lengvas ar vidutinio sunkumo išbėrimas, susijęs su atskiromis efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio sudedamosiomis dalimis. Su efavirenu 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 % efavirenu gydytu pacientų (žr. 4.8 skyrių). Daugiaformės eritemos ar Stevens-Johnson sindromo dažnumas buvo maždaug 0,1 %. Atsiradus sunkiam išbėrimui, susijusiam su pūslėmis, odos lupimusi, gleivinės pažeidimu ar karščiavimu, gydymą efavirenu/ emtricitabina/ tenofoviro dizoproksiliu būtina nutraukti. Patirties gydant efavirenu pacientus, kurie nutraukė gydymą kitais antiretrovirusiniais ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) grupės preparatais, yra nedaug. Efavireno/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio

nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems gydant NNATI išsivystė gyvybei pavojingos odos reakcijos (pvz., *Stevens-Johnson* sindromas).

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

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

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio *in utero*

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrēstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais *in utero* ir (ar) po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. I šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris *in utero* buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reišinių, 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 infekuotiemis 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 stebetos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Reikšmingi jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis tinklainės uždegimas, išplitusios ir (arba) židininės mikobakterijų infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Visus uždegimo simptomus reikia įvertinti ir, kai būtina, pradėti gydyti.

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

Kaulų nekrozė

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

Pacientai, turintys mutavusių ŽIV-1 padermių

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

Senyvi žmonės

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

Pagalbinės medžiagos

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

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaiis preparatais ir kitokia sąveika

Efavrenz/Emtricitabine/Tenofoviro disoproxil Mylan sudėtyje yra efavrenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Efavrenz/Emtricitabine/Tenofoviro disoproxil Mylan. Šių veiklių medžiagų sąveikos tyrimai atliliki tik suaugusiesiems.

Kadangi efavrenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis yra fiksotas derinys, todėl negali būti skiriamas kartu su kita vaistinių preparatais, kuriuose yra tą pačią veiklių medžiagų: emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio. Efavrenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio negalima kartu vartoti su vaistinių preparatais, kuriuose yra efavrenzo, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu efavrenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio negalima skirti kartu su kita citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas. Efavrenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio neturi būti skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistinių preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

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

Efavrenzą/emtricitabina/tenofovirą dizoproksili vartojant kartu su metamizolu, kuris yra metabolizuojančiu fermentu, išskaitant CYP2B6 ir CYP3A4, induktorius, gali sumažėti efavrenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio koncentracija plazmoje ir dėl to gali sumažėti jų klinikinis veiksmingumas. Todėl metamizolą kartu su efavrenzu/emtricitabinu/tenofoviru dizoproksiliu reikia vartoti atsargiai; jei reikia, stebėti klinikinį atsaką ir (arba) vaistinių preparatų koncentracijas.

Efavreno 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 salygoti efavrenzo koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Skirti kartu su jonažolių preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Vartoti kartu su ginkmedžių lapų (*Ginkgo biloba*) ekstraktais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

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

Sąveika su kanabinoidų testu

Su kanabinoidų receptoriais efavirenzas nesijungia. Atliekant kai kuriuos atrankos tyrimus, neinfekuočiams ir ŽIV infekuočiams efavirenzą vartojušiemis tiriamiesiems pasitaikė tariamai teigiamų šlapimo mėginio kanabinoidams nustatyti rezultatų. Tokiai atvejais rekomenduojama atliskti kontrolinių patikrinimų labiau specializuotu metodu, pvz., duju chromatografijos / masės spektrometrijos.

Draudžiami kartu vartoti vaistiniai preparatai

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

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

Vorikonazolas. Efavirenzą ir vorikonazolą standartinėmis dozėmis kartu skirti draudžiama. Kadangi efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis yra fiksujotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavirenzo dozė negali būti pakeista, todėl vorikonazolo kartu su efavirenu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilių skirti negalima (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę).

*Jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai.* Jonažolių arba augalinių preparatų, kuriuose yra jonažolių, kartu su efavirenu/ emtricitabiniu/ tenofoviro dizoproksiliu skirti draudžiama. Jei kartu bus vartojojama jonažolių preparatų, dėl jų sukeliamas vaistinių preparatų 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 imanoma, 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).

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 malarijos ir metadonu (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

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

Didanozinas. Kartu skirti efavirenzą/ emtricitabina/ tenofoviro dizoproksilių ir didanoziną nerekomenduojama (žr. 1 lentelę).

Sofosbuvirus / velpatasvirus ir sofosbuvirus / velpatasvirus / voksilapreviras. Kartu vartoti efavirenzą/ emtricitabina/ tenofoviro dizoproksilių ir sofosbuvirą / velpatasvīrą ar sofosbuvirą / velpatasvīrą / voksilaprevirą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

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

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

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

Kita sąveika

Sąveikos tarp efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio arba atskirų jo sudedamujų ir kitų vaistinių preparatų yra nurodytos žemiau pateiktoje 1 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas „↑, –, sumažėjimas „↓, –, jei pokyčio nebuvo “↔, –, du kartus per parą „b.i.d.“, vieną kartą per parą „– q.d.“, kas 8 valandas „q8h“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinasis intervalas.

1 lentelė. Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio arba atskirų jo sudedamujų dalį sąveikos su kita vaistinių preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
---	--	--

ANTIINFECINIAI VAISTAI

ŽIV antivirusiniai vaistiniai preparatai

Proteazių inhibitoriai

Atazanaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.).	Atazanaviro: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Atazanaviro ir ritonaviro vartojimas kartu su tenofoviru salygojo didesnį tenofoviro poveikį. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, išskaitant inkstų funkcijos sutrikimus.	Atazanavirą ir ritonavirą vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama.
Atazanaviras/ ritonaviras/ efavirencas (400 mg q.d. / 100 mg q.d. / 600 mg q.d., visi vartojami valgio metu)	Atazanaviro (dienos): AUC: ↔* (↓ 9 % iki ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 iki ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 iki ↓ 51)	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Atazanaviras/ ritonaviras/ efavirencas (400 mg q.d. / 200 mg q.d. / 600 mg q.d., visi vartojami valgio metu)	Atazanaviro (dienos): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % iki ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/ ** (↓ 5 % iki ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 iki ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg doze q.d. vakare, neskiriant efavirenzo. Ši sumažėjusi atazanaviro C _{min} gali neigiamai veikti jo veiksmingumą. ** Remiantis ankstesniu palyginimu. Efavirenzo vartoti kartu su atazanaviru ir ritonaviru nerekomenduojama.	
Atazanaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Darunaviras/ ritonaviras/ efavirencas 300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.). *mažesnė nei rekomenduojama dozė; Panašios išvados yra tikėtinos su rekomenduojamomis dozėmis.	Darunaviro: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 slopinimas)	Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį vartojant kartu su darunaviru / ritonaviru po 800/ 100 mg vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali būti mažesnė nei optimali. Jei efavirencas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis yra vartojamas kartu su darunaviru / ritonaviru, skiriama 600 mg darunaviro /100 mg ritonaviro du kartus per parą. Darunaviro / ritonaviro kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu reikia vartoti atsargiai. Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą. Gali reikėti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, sergantiems sisteminėmis ar inkstų ligomis, arba pacientams, vartojantiems nefrotoksinių vaistų.
Darunaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis 300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.). * mažiau už rekomenduojamą dozę	Darunaviro: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunaviras, ritonaviras ir emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Esant skirtiniems šalinimo būdams sąveikos nesitikima.	
Fozamprenaviras/ ritonaviras/ efavirencas 700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Efavirenzą/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilį ir fosamprenavirą/ ritonavirą galima vartoti kartu nekeičiant dozës.
Fozamprenaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Žr. žemiau esančią eilutę apie ritonavirą.
Fozamprenaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Indinaviras/ efavirensas (800 mg q8h / 200 mg q.d.).	Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinaviro: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 iki ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Pastebėtas panašus indinaviro ekspozicijos sumažėjimas, kai indinaviro 1000 mg q8h buvo skiriamas su 600 mg q.d. efavirenzo. (CYP3A4 indukcija). Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite žemiau skyrių apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas indinaviro deriniui su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Kol sumažėjusios indinaviro koncentracijos klinikinė reikšmė nenustatyta, stebėtos farmakokinetikos sąveikos dydį reikia turėti galvoje renkantis gydymo schemą, kurioje yra efavirensas (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} : ↔	
Lopinaviras/ ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis 400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.).	Lopinaviro ir ritonaviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 iki ↑ 66) Didesnės tenofoviro koncentracijos gali sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, išskaitant inkstų funkcijos sutrikimus.	Parengti dozavimo rekomendacijas lopinaviro ir ritonaviro deriniui su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Lopinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su kombinuotu efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Lopinaviras, ritonaviro minkštосios kapsulės arba geriamasis tirpalas ir efavirenzas	Reikšmingai sumažėjus lopinaviro ekspozicijai reikia koreguoti lopinaviro ir ritonaviro dozę. Vartoja ma kartu su efavirenu ir dviem NATI, 533 mg lopinaviro ir 133 mg ritonaviro (minkštос kapsulės) du kartus per parą dozē salygojo panašią lopinaviro koncentraciją plazmoje kaip ir 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro (minkštос kapsulės) du kartus per parą dozē be efavirenzo (ankstesni duomenys).	
Lopinaviro / ritonaviro tabletės/ efavirenzas (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Lopinaviro koncentracija: ↓ 30 –40 %	
(500/ 125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Lopinaviro koncentracijos: panašiai kaip ir lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą be efavirenzo. Reikia koreguoti lopinaviro ir ritonaviro dozę, kai jie skiriami su efavirenu. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite žemiau skyrių apie ritonavirą.	
Lopinaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirendo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Ritonaviras/ efavirendas 500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.).	Ritonaviro: Ryte AUC: ↑ 18 % (↑ 6 iki ↑ 33) Vakare AUC: ↔ Ryte C _{maks.} : ↑ 24 % (↑ 12 iki ↑ 38) Vakare C _{maks.} : ↔ Ryte C _{min.} : ↑ 42 % (↑ 9 iki ↑ 86) Vakare C _{min.} : ↑ 24 % (↑ 3 iki ↑ 50) Efavirenzo: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 iki ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 iki ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 iki ↑ 46) (su CYP susijusio oksidaciniu metabolismo slopinimas) Kai efavirendas buvo vartojamas kartu su 500 mg ar 600 mg du kartus per parą ritonaviro doze, derinys nebuvo gerai toleruotas (pavyzdžiui, pasireiškė svaigulys, pykinimas, parestezija ir padidėjo kepenų fermentų kiekis). Apie efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių (100 mg, vieną arba du kartus per parą) toleravimą duomenų nepakanka.	600 mg ritonaviro dozes vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama. Vartojant efavirenzą/ emtricitabiną/ enofoviro dizoproksilių kartu su mažomis rotinaviro dozėmis, reikia pagalvoti apie galimus dažnesnius su efavirendo vartojimu susijusius nepageidaujamus reiškinius dėl galimos farmakokinetinės sąveikos.
Ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Ritonaviras/ tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Sakvinaviras/ ritonaviras/ efavirendas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl efavirenzo ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite aukščiau skyrių apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas sakvinaviro ir ritonaviro deriniui su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Sakvinavirą ir ritonavirą vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu nerekomenduojama. Vartoti efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio kartu su sakvinaviru, kaip vieninteliu proteazių inhibitoriumi, nerekomenduojama.
Sakvinaviras/ ritonaviras/ emtricitabinas	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta, tenofoviro dizoproksilio skiriant su ritonaviru, paskatintu sakvinaviru.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
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 koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Žiūrėkite vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra maraviroko, Preparato charakteristikų santrauką.
Maravirokas/ tenofoviro dizoproksilis 300 mg b.i.d./ 300 mg q.d.).	Maraviroko: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
Maravirokas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Integrazės grandinės perkėlimo inhibitorius		
Raltegraviras/ efavirenzas (400 mg vienkartinė dozė/-)	Raltegraviro: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį ir raltegravirą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
Raltegraviras/ tenofoviro dizoproksilis (400 mg b.i.d./-)	Raltegraviro: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) Tenofoviro: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegraviras/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
NATI ir NNATI		
NRTI/ efavirenzas	Su efavirenu 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 efavirenzas keliu, bei netikėtina, kad jie konkuruočia dėl tų pačių metabolismo fermentų ir šalinimo kelių.	Dėl lamivudino ir emtricitabino, efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio sudėtinės dalies, panašumo efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio nereikėtų skirti kartu su lamivudinu (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
NNATI/ efavrenzas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kadangi dviejų NNATI skyrimo saugumas ir veiksmingumas nepasitvirtino, vartoti efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio kartu su kitu NNATI nerekomenduojama.
Didanozinas/ tenofoviro dizoproksilis	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino koncentracija.	Kartu skirti efavirenzą /emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį ir didanoziną nerekomenduojama.
Didanozinas/ efavrenzas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekiu sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli ištirti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.
Didanozinas/ emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Ledipasviras/ sofosbuvirus (90 mg/ 400 mg q.d.) + Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.).	<p>Ledipasviro: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 iki ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 iki ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 iki ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviro: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenzo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabino: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviro: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 iki ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 iki ↑ 197)</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujančios reakcijos, išskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>
Sofosbuviras/ velpatasviras (400 mg/ 100 mg q.d.) + Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis (600 mg/ 200 mg/ 245 mg q.d.).	<p>Sofosbuviro: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 iki ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviro: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 iki ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 iki ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 iki ↓ 48)</p> <p>Efavirenzo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabino: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviro: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 iki ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 iki ↑ 143)</p>	<p>Numatoma, kad, kartu vartojant efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksiliu ir sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti. Kartu vartoti efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksiliu su sofosbuviru / velpatasviro arba sofosbuviru / velpatasviro / voksilapreviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).</p>

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

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

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

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

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Fluoksetinas / efavirensas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi fluoksetino ir paroksetino metabolizmo pobūdis panašus, t. y. stipriai slopina CYP2D6, tai ir fluoksetinui tikimasi panašios nedidelės sąveikos.	Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir fluoksetino gali būti skiriami kartu nekeičiant dozės.
Fluoksetinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Fluoksetinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Norepinefrino ir dopamino reabsorbcijos inhibitorius

Bupropionas / efavirensas [150 mg vienkartinė dozė (pailginto atpalaidavimo)/600 mg q.d.]	Bupropiono: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 iki ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 47) Hidroksibupropiono: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 iki ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Bupropiono dozę didinti reikia atsižvelgiant į klinikinį atsaką, tačiau didžiausios rekomenduojamos bupropiono dozės negalima viršyti. Efavirenzo dozės koreguoti nereikia.
Bupropionas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Bupropionas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMA VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI

Kalcio kanalų blokatoriai		
Diltiazemas / efavirensas (240 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Diltiazemo: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 iki ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 iki ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 iki ↓ 75) Dezacetildiltiazemo: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 iki ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 iki ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 iki ↓ 75) N-monodesmetildiltiazemo: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 iki ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) Efavirenzo: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 iki ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 iki ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 iki ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo farmakokinetikos rodmenų padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.	Diltiazemo, vartojoamo kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu, dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. diltiazemo Preparato charakteristikų santrauką).
Diltiazemas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
Diltiazemas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Verapamilis, felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Sąveika su efavirenu, emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu netirta. Verapamilis, felodipinas, nifedipinas ir Saveika netirta. nikardipinas Efavirenzą vartojo kartu su kalcio kanalų blokatoriumi, kuris yra fermento CYP3A4 substratas, gali sumažėti kalcio kanalų blokatoriaus koncentracija kraujo plazmoje.	Kartu su efavirenu/ 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. / 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 kieko: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 iki ↓ 26)	Reikia periodiškai stebeti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti atorvastatino dozę (žr. atorvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Atorvastatinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Atorvastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Pravastatinas / efavirenzas (40 mg q.d. / 600 mg q.d.).	Pravastatino: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 iki ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 iki ↑ 12)	Reikia periodiškai stebeti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu gali reikėti koreguoti pravastatino dozę (žr. pravastatino preparato charakteristikų santrauką).
Pravastatinas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Pravastatinas / tenofoviro dizoproksilis	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu (efavirenzo 600 mg, emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg).
IMUNOSUPRESANTAI		
CYP3A4 metabolizuojami imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimas, sirolimas) / efavirenzas	Sąveikos tyrimų neatlikta. ↓ tikėtina imunosupresanto ekspozicija(CYP3A4 indukcija). Nesitikima, kad imunosupresantai veiktu efavirenzo ekspoziciją.	Gali reikėti koreguoti imunosupresanto dozę. Rekomenduojama atidžiai stebeti imunosupresanto koncentraciją ne trumpiau kaip dvi savaites (kol pasiekiamas stabili koncentracija), kai pradedamas arba nutraukiamas gydymas efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu.
Takrolimuzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimuzo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabino: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviro dizoproksilis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDAI		
Metadonas / efavirenzas (35 –100 mg q.d./ 600 mg q.d.).	Metadono: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 iki ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 iki ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo ŽIV infekuoti intraveninių narkotikų vartotojai, efavirenzo vartojojimas 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 efavirenu/ emtricitabinu/ tenofoviro dizoproksiliu dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
Metadonas / tenofoviro dizoproksilis (40 –110 mg q.d./ 245 mg q.d.).	Metadono: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviro: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadonas / emtricitabinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

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

¹ Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

Su kitais vaistiniais preparatais atliliki klinikiniai tyrimai

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys (žr. žemiau ir 5.3 skyrių)

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

Vyru ir moterų kontracepcija

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

Nėštumas

Efavirensas. Retrospektiviniuose pranešimuose buvo septyni atvejai apie radinius, susijusius su nervinio vamzdelio defektais, išskaitant meningomielocelę, visoms motinoms, kurioms pirmajį trimestrą buvo taikytas gydymas, kurio sudėtyje buvo efavirenzo (išskyrus fiksujotas dozės sudėtinės tabletės su efavirenu). Pranešta apie du papildomus atvejus (1 prospektivinį ir 1 retrospektivinį), išskaitant reiškinius, susijusius su nervinio vamzdelio defektais, vartojant fiksujotas dozės sudėtinę tabletę, kurios sudėtyje buvo efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio. Šių įvykių

priežastinis ryšys su efavirenzo vartojimu nebuvo nustatytas ir bendras nėščių moterų skaičius, kurios buvo gydytos efavirenzu, nežinomas. Kadangi nervinio vamzdelio defektai atsiranda per pirmąsias 4 vaisiaus vystymosi savaites (kuomet užsidaro nervinis vamzdelis), šis galimas pavojujus aktualus moterims, kurios pirmajį nėštumo trimestrą buvo gydomos efavirenzu.

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

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

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilis. Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėstumų baigčių) nerodo emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagiminiui. Su gyvūnais atliliki emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartoti negalima, nebent dėl moters klinikinės būklės būtinės gydymas efavirenzu / emtricitabino / tenofoviro dizoproksiliu.

Žindymas

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

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindytį savo kūdikių.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

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

Taip pat gauta pranešimų apie inkstų pažeidimą, inkstų nepakankamumą ir nedažnai pasireiškiančią proksimalinę inkstų tubulopatiją (įskaitant Fanconi sindromą), kartais sąlygojančią kaulų pakenkimą (nedažnai privėdantį prie lūžių). Reikia stebėti pacientų, vartojančių efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį, inkstų funkcionavimą (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikiniuose tyrimuose ir po to, kai efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis ir minėtos veiklosios medžiagos pateko į rinką, kurias sukélė kiekviena iš veikliųjų efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio medžiagų, vartotų sudėtiniam antiretrovirusiniam gydymui, išvardintos 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 pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\leq 1/10$), dažnas (nuo $\leq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\leq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ar retas (nuo $\leq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Nepageidaujamos reakcijos, siejamos su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio vartojimu: tyrimo AI266073 (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 appetitas
– sumažėjęs lytinis potraukis
– mialgija

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

	Efavirenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis		
	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviro dizoproksilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>			
Dažnas		neutropenija	
Nedažnas		anemija ¹	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>			
Dažnas		alerginės reakcijos	
Nedažnas	padidėjęs jautrumas		

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

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

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

¹ Emtricitabiną skiriant pediatriniams 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 dizoprosiliu, jei nėra minėtos tubulopatijos.

³ Smulkiau žr. 4.8 skyrių Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas.

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

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Išbėrimas. Klinikiniuose efavirenzo tyrimuose dažniausiai pastebėtas lengvas ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsirado per pirmąias dvi gydymo efavirenzu savaites.

Daugumai pacientų jis išnyko per vieną mėnesį toliau vartojant efavirenzą. Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoprosili galima vėl pradėti vartoti, jeigu jo buvo nebevartojama dėl išbėrimo. Vėl pradėjus gerti efavirenzą/ emtricitabina/ tenofoviro dizoprosili, rekomenduojama vartoti tinkamą antihistamininį vaistą ir (arba) kortikosteroidą.

Psichikos simptomai. Pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika yra didesnė. Jos išvardytoje 2 lentelėje efavirenzo stulpelyje.

Nervų sistemos simptomai. Nervų sistemos sutrikimo simptomai dažnai pasireiškia dėl efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio sudėtyje esančio efavirenzo. Efavirenzo 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 pirmąias dvi gydymo paras ir paprastai po pirmųjų 2-4 savaičių išnyksta. Jie gali pasireikšti dažniau, kai efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoprosilio vartojama valgant, galimai dėl padidėjusios efavirenzo koncentracijos krauso plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Vaisto vartojimas pries miegą pagerina šių simptomų toleravimą (žr. 4.2 skyrių).

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

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

Laktatacidozė. Vartojant tenofovirą dizoproksili vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, nustatyta laktatacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiu, sergantiems nekompensuota kepenų liga (CPT, C klasės) (žr. 4.3 skyrių) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktatacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktatacidozės, 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 efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksili vaikams nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kitų specialių grupių pacientai

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

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

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

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujanas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujanas 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 nepageidaujanas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

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

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

Neabsorbuotam efavirenzui pašalinti galima vartoti aktyvintosios anglies. Perdozavus specifinio efavirenzo priešnuodžio nėra. Efavrenzas stipriai jungiasi su balytmais, todėl netikėtina, kad dializės metu iš krauso pasišalins 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 – sisteminių poveikio antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai, ATC kodas – J05AR06.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

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

Emtricitabinas ir tenofoviras lastelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu lastelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras gali būti visiškai fosforiliinti. 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 placebu 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 vartojušiems 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 msec., o jo 90 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba – 11,3 msec. (žr. 4.5 skyrių).

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Parodytas 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. Tenofovirusas parodė antivirusinį aktyvumą prieš ŽIV-1 dangalus A, B, C, D, E, F, G ir O. Tieki emtricitabinas, tiek tenovirusas 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 tenoviru bei emtricitabino kartu su tenoviru bendras antivirusinis aktyvumas, buvo stebėtas papildomas sinergistinis poveikis.

Atsparumas

Atsparumas efavirenu galbūt 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 kieko 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 efavirenu, nevirapinui ir delavirdinui *in vitro* rodo, kad dėl K103N pakaito išnyksta jautrumas visiems trimis NNATI.

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

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

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 tenoviro dizoproksiliui buvo sumažėjęs.

*Atsparumas *in vivo* (antiretrovirusiniai vaistai negydytiems pacientams)*. 144 savaičių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klinikiame tyime (GS-01-934), kuriame antiretrovirusiniai vaistai negydytiems pacientams buvo skiriamas efavrenzas, emtricitabinas ir tenoviro dizoproksilis kaip atskiri vaistiniai preparatai (arba kaip efavirenzo ir fiksujotos emtricitabino ir tenoviro dizoproksilio kombinacijos nuo 96 iki 144 savaitės), genotipavimas buvo atliktas su plazmos ŽIV-1 izoliatais, gautais iš visų pacientų, kuriems 144-ają savaitę buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis > 400 kopijų/ml arba kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą, (žr. „*Klinikinė patirtis*“). 144 savaitę:

- mutacija M184V/I išsivystė 2 iš 19 (10,5 %) tirtų pacientų izoliatų efavirenzo + emtricitabino + tenoviro dizoproksilio grupės ir 10 iš 29 (34,5 %) tirtų pacientų efavirenzo + lamivudino ir zidovudino grupėje (p dydis < 0,05, Fisherio tiksluojo testo lyginant emtricitabino + tenoviro dizoproksilio grupę su lamivudino ir zidovudino grupe visiems pacientams).
- Tarp tirtų virusų K65R arba K70E mutacijų neatsirado.
- Genotipinis atsparumas efavirenu, daugiausia dėl K103N mutacijos, išsivystė virusams, kurie buvo gauti: 13 iš 19 (68 %) pacientų efavirenzo, emtricitabino ir tenoviro dizoproksilio

grupėje ir 21 iš 29 (72 %) pacientų efavirenzo, lamivudino ir zidovudino grupėje. Atsparumą lemiančią mutaciją santrauka pateikiama 3 lentelėje.

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

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

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

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

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

144 savaičių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klinikiniame 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 fiksuočią lamivudino ir zidovudino derinį (Combivir) du kartus per parą ir efavirenzą vieną kartą per parą (žr. šio vaistinio preparato Preparato charakteristikų santrauką). Pacientams, kurie pabaigė 144 savaičių trukmės gydymą bet kurioje tyrimo GS-01-934 atšakoje, buvo suteikta galimybė testi gydymą atviroje pratęstoje efavirenzo emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio, vartojamo nevalgius, tyrimo fazėje. Duomenys yra gauti iš 286 pacientų, kurie pakeitė gydymą į efavirenzą/ emtricitabina/ tenofoviro dizoproksili: 160 anksčiau

vartojo efavirenzą, emtricitabiną ir tenofoviro dizoproksil; o 126 anksčiau vartojo zidovudiną ir efavirenzą. Abiejų pradinio gydymo grupių pacientams, tyrimo atviroje pratęstoje fazėje gavusių efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksili, išsilaike intensyvus virusologinis slopinimas. 82 % pacientų ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje išliko < 50 kopijų/ml, o 85 % pacientų $-< 400$ kopijų/ml po 96 gydymo savaičių (visų į tyrimą įtrauktų pacientų analizė (angl. intention to treat analysis, ITT), trūkstamas = nepakankamas).

Tyrimas AI266073 buvo 48 savaičių trukmės atviras atsitiktinių imčių klinikinis ŽIV infekuočių 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 nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, bet ne su deriniu, kuriame yra visos efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio veiklosios medžiagos (efavrenzas, 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 sudedamujų dalių bei pacientams mažiausiai tris mėnesius prieš pradedant tyrimą buvo virusologinis slopinimas. Pacientams gydymas buvo arba pakeistas į efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį (N = 203) arba jie toliau tėsė ankstesnį antiretrovirusinį gydymą (n = 97). 48 savaičių duomenys rodo, kad pacientams, kuriems gydymas atsitiktinės atrankos būdu buvo pakeistas į efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilį, išliko didelis, panašus į sukeltą ankstesnio gydymo, virusologinis slopinimas (žr. 4 lentelę).

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

Gydomoji grupė			
Vertinamoji baigtis	Efavrenzas/ emtricitabinas/ tenofoviro dizoproksilis (N = 203) n/N (%)	Toliau tėsė ankstesnį gydymą (N = 97) n/N (%)	Skirtumas tarp efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio ir ankstesnio gydymo režimo (95 % PI)
pacientai, turintys < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (nuo - 7,7 % iki 25,6 %)
M = atmestas	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 = atmestas	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): Grynasis virusologinis atsakas, įvertintas Kaplan Meier (KM) metodu

M: Trūkstamas

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

Dvi stratifikuotas grupes išanalizavus atskirai, atsako dažnis pacientams, anksčiau gydytiems proteazės inhibitoriais, buvo mažesnis vietoje ankstesnių vaistų paskui vartojus efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksili [PVR (jautrumo analizė) 92,4 % efavrenzui/emtricitabinui/tenofoviro dizoproksiliui ir 94,0 % SBR grupės pacientams; skirtumas (95 % pasikliautinasis intervalas) -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Ankstesnėje NNATI stratifikuojo

grupėse atsako dažnis efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio grupės pacientams buvo 98,9 %, SBR – 97,4 %, skirtumas (95 % PI) 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

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

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

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

Klinikinės efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio skyrimo patirties nėra pacientams, kuriems taikant pirmaeilį antiretrovirusinį gydymą arba gydant kartu su kitaip 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 emtricitabinių arba tenofoviro dizoproksilų sudėtiniam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, taip pat sumažėja HBV DNR ($3 \log_{10}$ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki $5 \log_{10}$ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Parametrai	Efavirenzas (n = 45)			Emtricitabinas (n = 45)			Tenofoviro dizoproksilis (n = 45)		
	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90% PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90% PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90% PI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_½ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Bandinys: vienkartinė fiksuotos dozės sudėtinė tabletė, išgerta nevalgius.

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

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

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

Absorbcija

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

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

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

Maisto poveikis

Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio vartojimas valgio metu netirtas.

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

Efavirenzą/ emtricitabiną/ tenofoviro dizoproksilių rekomenduojama vartoti nevalgius, nes maistas gali padidinti efavirenzo ekspoziciją, o tai gali padidinti nepageidaujamą reakciją dažnį (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Numanoma, kad tenofoviro ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė pavartojuj

efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio esant tučiam skrandžiui, lyginant su vienu tenofoviro dizoproksiliu, kai jis vartojamas valgant (žr. 5.1 skyrių).

Pasiskirstymas

Efavrenzas stipriai ($> 99\%$) jungiasi su žmogaus plazmos balytais, daugiausiai albuminu. Emtricitabino susijungimas su žmogaus plazmos balytais *in vitro* yra $< 4\%$ nepriklausomai nuo koncentracijos, jei ji nuo 0,02 iki 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 balytais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 metabolizuojančios CYP sistemos iki hidroksilintų metabolitų, kurie paskui gliukuroninami. Šie metabolitai neveikia ŽIV-1. Tyrimų *in vitro* duomenys leidžia teigti, kad CYP3A4 ir CYP2B6 yra pagrindiniai efavirenzą metabolizuojantys izozimai ir kad efavrenzas slopiniai CYP izozimus 2C9, 2C19 ir 3A4. Tyrimuose *in vitro* efavrenzas neslopina CYP2E1, o CYP2D6 ir CYP1A2 slopiniai tik esant koncentracijai, daug didesnei už kliniškai pasiekiamas koncentracijas.

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

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

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

Eliminacija

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

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

Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12- 18 valandų. Tenofoviras daugiausia šalinamas per inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanaléliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70-80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tariamas 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 svarbū vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija inkstų kanaléliuose.

Ypatingu pacientų grupių farmakokinetika

Amžius

Efavirenzo, 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 neutrodo, kad jos mažiau toleruotų efavrenzą.

Etninė grupė

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

Vaikų populiacija

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

Vidutinė emtricitabino ekspozicija (% VK) padidėjo nuo 12 µg•val/ml (25 %) tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 µg•val/ml (6 %) su lengvu, iki 25 µg•val./ml (23 %) su vidutiniu ir iki 34 µg•val/ml (6 %) pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu.

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

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

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

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

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

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

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

5.3 Ikiplastinių saugumo tyrimų duomenys

Efavrenzas. Ikiplastinių efavirenzo farmakologinio saugumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyta tulžies takų hiperplazija ilgaudegių 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. Neilgalaičių traukulių pasitaikė kai kurioms beždžionėms, ≤ 1 metus gavusioms efavirenzo dozę, kurios AUC buvo 4-13 kartų didesnis, negu AUC žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę.

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

Reprodukcinio toksiškumo tyrimų metu žiurkėms nustatyta padidėjęs vaisiaus rezorbcijos dažnis. Efavirenzą šeriant žiurkėms ir triušiams apsigimimų nepastebėta. Tačiau ilgaudegių 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, trečiam –nesuaugęs gomurys.

Emtricitabinas. Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancegioriškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi iki klinikinių emtricitabino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviro dizoproksilis: Farmakologinio saugumo iki klinikinių 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 klinikines dozes, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams ir sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusių 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 tokzinis 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 tyime, neaiškūs Ames testo vienos padermės rezultatai ir silpnai teigiamas vaistų šlapime tyrimas (VŠT) su pagrindiniais žiurkių hepatocitais. Tačiau pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas *in vivo* buvo neigiamas.

Kancerogeniškumo tyrimų metu sušeriant vaistą žiurkėms ir pelėms nustatyti nedažni atvejai dyvlykapiroštės 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 nebuvvo nustatyta toksinio poveikio padidėjimo, lyginant su tyrimais, atliktais su atskirais derinio komponentais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

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

Tabletės plėvelė

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Pakuotės dydis: 30, 90 plėvele dengtų tablečių

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

OPA/alu/PE/DTPE/alu lizdinių plokštelių pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.

OPA/alu/PE/DTPE/alu perforuota dalomujų lizdinių plokštelių pakuotė, kurioje yra 30×1 arba 90×1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniams preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003
EU/1/17/1222/004
EU/1/17/1222/005
EU/1/17/1222/006
EU/1/17/1222/007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugėjo 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. gegužės 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Vengrija

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

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

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO DÉŽUTĖ IR (BUTELIUKO) ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirus 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 dizoprosilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIU MEDŽIAGŲ SARAŠAS

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

[Tik ant išorinės dėžutės]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuočių 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

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

<tik ant 30 tablečių dėžutės>

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

[Tik ant išorinės dėžutės]

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Tik ant išorinės dėžutės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ SUDĖTINĖS BUTELIUKŲ PAKUOTĖS (SU MĖLYNA DĖŽUTE) DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ SUDĖTINĖS BUTELIUKŲ PAKUOTĖS (BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS) DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

Sudėtinės pakuotės dalis, negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (LIZDINĖS PLOKŠTELĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirus 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 dizoprosilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
30 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji lizdinė plokštelė)
90 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji lizdinė plokštelė)

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

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1222/004 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1222/005 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1222/006 30 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji lizdinė plokšteliė)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji lizdinė plokšteliė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

efavirencas / emtricitabinas / tenofoviro dizoprosilis
(efavrenzum/emtricitabinum/tenofovirusum disoproxilum)

Atidžiai perskaitykite visą ši lapelį, prieš pradēdami vartoti vaistą, nes Jame pateikiama Jums svarbi informacija.

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

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

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

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

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** efavirencui, emtricitabinui, tenofovirui, tenofoviro dizoprosiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate sunkia kepenų liga;**
- **jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinas pailgėjės 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 vaistų (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan“):
 - **astemizolą ar terfenadiną** (vartojami gydyti šienligę ar kitas alergijas);
 - **bepridilį** (vartojamas gydyti širdies ligas);
 - **cisapridą** (vartojamas mažinti rėmenį);
 - **elbasvirą / grazoprevirą** (vartojami hepatitui C gydyti);
 - **skalsią 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 klonipraminą** (vartojamas kai kurioms psichikos ligoms gydyti);
 - **jonažoles** (*Hypericum perforatum*) (augalinis preparatas, vartojamas nuo depresijos ir nerimo);
 - **vorikonazolą** (vartojamas gydyti grybelinėms infekcijoms);
 - **flekainidą, metoprololi** (vartojami nereguliariam širdies ritmui koreguoti);
 - **tam tikrų antibiotikų** (makrolidų, fluorochinolonų, imidazolo darinių);
 - **triazolo grupės vaistų nuo grybelio;**
 - **tam tikrų vaistų nuo malarijos;**
 - **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 Mylan galėtų sukelti sunkius ar gyvybei pavojingus šalutinius poveikius arba šie vaistai tinkamai nebeveiks.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

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

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

- jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiu, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjės QT intervalas;
- esate sirgę psichikos liga, iškaitant depresiją ir piktnaudžiavimą vaistais ar alkoholiu. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasijutote prislėgtas, atsirado minčių apie savižudybę ar keistų minčių (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*);
- **Jums yra buvę konvulsijų (priepuolių ar traukulių)** ar Jūs anksčiau buvote gydomas prieštraukuliniais vaistais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas. Jeigu Jūs vartojaite kurį nors iš šių vaistų, gydytojui gali reikėti patikrinti prieštraukulinijų vaistų kiekį Jūsų kraujyje, norint išsitikinti, ar jis nėra pakitęs vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kitą prieštraukulinį vaistą;
- jeigu esate sirges kepenų liga, iškaitant lētinį aktyvų hepatitą. Pacientams, sergantiems kepenų liga, iškaitant lētinį aktyvų hepatitą B ar C, ir gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu, yra didesnė sunkių ir galimai pavojingų gyvybei kepenų sutrikimų rizika. Jūsų gydytojas gali atliki krauko tyrimą, kad patikrintų, ar gerai dirba Jūsų kepenys arba gali Jums ši vaistą pakeisti kitu. **Nevartokite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, jeigu sergate sunkia kepenų liga** (žr. aukščiau 2 skyriuje *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti negalima*).

Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai parinks Jums geriausią gydymo planą. Tenofoviro dizoprosilis ir emtricitabinas, dvi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan veikliosios medžiagos, šiek tiek veikia prieš hepatito B virusą, nors emtricitabinas nėra patvirtintas gydinti hepatitą B. Hepatito B simptomai gali pasunkėti nutraukus gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Tokiu atveju Jūsų gydytojas gali reguliarai tirti Jūsų kraują, kad patikrintų, ar gerai dirba Jūsų kepenys (žr. 3 skyrių „*Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*“).

- Nepriklausomai nuo to, ar sirgote kepenų liga, ar ne, gydytojas reguliarai tirs Jūsų kraują, kad patikrintų kepenų veiklą;
- **jeigu esate vyresnis nei 65 metai.** Ištirtas nepakankamas vyresnių nei 65 metų pacientų skaičius. Jeigu Jūs vyresnis kaip 65 metų ir Jums paskirta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, Jūsų gydytojas rūpestingai Jus stebės.
- **Pradėjė vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, stebékite, ar neatsiras:**
 - **svaiglio, sunkaus užmigimo, mieguistumo, sunkumo susikaupti ar nenormalaus sapnavimo požymiu.** Šie šalutiniai poveikiai gali prasidėti pirmają ar antrają gydymo parą ir paprastai po 2–4 savaičių išnyksta;
 - **bet kokiu odos išbėrimo požymiu.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sukelti odos išbėrimą. Jeigu Jūs matote bet kokius sunkaus išbėrimo su pūslėmis ar karščiavimu požymius, liaukitės vartojo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir iškart kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums buvo pasireiškęs išbėrimas vartojant

kitus NNATI, vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali būti didesnė išbėrimo rizika;

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

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

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate osteoporoze, esate patyrę kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.**
- **kaulų sutrikimai.** Kai kuriems pacientams, vartojantiems sudėtinius antiretrovirusinius vaistus, gali išsvystyti kaulų liga, vadina osteonekroze (kaulo audinių mirtis dėl kaulo kraujotakos netekimo). Tam tikri šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija, didesnis kūno masės indeksas. Osteonekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, maudimas ir skausmas (ypač klubo, kelio ir peties sąnarių) bei apsunkėjimas. Jei pastebėsite kurį nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

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

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

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

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

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

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

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

itrakonazolo ar pozakonazolo kiekį kraujyje. Jūsų gydytojui gali reikėti į tai atsižvelgti ir paskirti Jums kitą priešgrybelinį vaistą.

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

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

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

Nėštumo metu efavirenzo vartoju sių gyvūnų vaisiams ir moterų kūdikiams stebeti sunkūs apsigimimai.

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

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

Gydamosi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan metu nežindykite.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudedamosios dalys gali patekti į motinos pieną ir stipriai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindytį **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrести ŽIV.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

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

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

3. Kaip vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Rekomenduojama dozė yra:

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

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

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

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

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

Pamiršus pavartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Jeigu pamiršote pavartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozę ir dar 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 išvémėte tabletę (per 1 valandą po Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan suvartojimo), turite gerti kitą tabletę. Nelaukite, kol ateis laikas kitai dozei. Jeigu vémėte vėliau, nei po 1 valandos po Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan suvartojimo, kitos tabletės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

Galimas šalutinis poveikis: nedelsdami praneškite savo gydytojui

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

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

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

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

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

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

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

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

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

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

Dažniausias šalutinis poveikis

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

- svaigulys, galvos skausmas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas;
- bérmai (iskaitant bérinę raudonais taškeliais ar dêmémis, kartais su pūslėmis ir odos patinimu), kurie gali būti alerginės reakcijos;
- silpnumas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

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

Kitas galimas šalutinis poveikis

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

- alerginės reakcijos;
- koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai;
- nerimas ar depresija;
- sunku užmigtis, nenormalūs sapnai, sunku susikaupoti, 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;
- kaulų masės sumažėjimas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

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

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

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

Be to, tyrimai gali parodyti:

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

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

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

- niežintis bėrimas odoje, sukeltas reakcijos į saulės šviesą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Ši vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“, nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

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

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtis

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

Šis vaistas tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 30 arba 90 tablečių, ir perforuotų dalomujų lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 30×1 arba 90×1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

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

België / Belgique / Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Tel.: +359 2 44 55 400

Luxembourg (Luxemburg)

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi (Finland)
Viatris OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinij kartą peržiūrėtas

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