

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza (efavirenzum), 200 mg emtricitabina (emtricitabinum) in 245 mg dizoprosiltenofovirata (tenofovirum disoproxilum) (v obliki suksinata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Tablete so svetlo oranžno rožnate, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi. Velikost tablet: 20 x 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka je fiksna kombinacija odmerkov efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata. Indicirano je za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti-1 (HIV-1) pri odraslih, starih več kot 18 let, z virološko supresijo (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) pri obstoječem kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju, ki ga prejemajo več kot tri mesece. Pri bolnikih ni smelo pri nobenem predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju priti do virološke odpovedi. Pred uvedbo prvega protiretrovirusnega zdravljenja je treba vedeti, da bolniki nimajo sevov virusa z mutacijami, odgovornimi za pomembno odpornost na katero od učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

Dokaz uspešnosti kombinacije efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata temelji predvsem na podatkih, pridobljenih v 48-tedenski klinični študiji, v kateri so bolniki s stabilno virološko supresijo, ki so se zdravili s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, prešli na zdravljenje s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (glejte poglavje 5.1). Podatkov iz kliničnih študij s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat pri bolnikih, ki se še niso zdravili ali pa so se zdravili že z veliko zdravili, trenutno ni na voljo.

Podatkov, ki bi podpirali sočasno uporabo kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in drugih protiretrovirusnih zdravil, ni na voljo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik z izkušnjami pri obravnavanju okužb z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka je ena tableta peroralno enkrat na dan.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka v roku 12 ur, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka čim prej in nadaljuje z običajnim urnikom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik izpuščenega odmerka ne vzame, temveč nadaljuje z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

Če bolnik tableto izbruha v 1 uri po zaužitju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, mora vzeti še eno tableto zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka. Če bolnik tableto izbruha več kot 1 uro po zaužitju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, mu ni treba vzeti še enega odmerka.

Priporoča se jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka na prazen želodec, saj lahko hrana poveča izpostavljenost efavirenu, kar lahko poveča pogostnost neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Za izboljšanje prenosljivosti glede neželenih učinkov efavirena na živčevje priporočamo odmerjanje zvečer pred spanjem (glejte poglavje 4.8).

Po zaužitju efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira na prazen želodec je pričakovana izpostavljenost (AUC) tenofovirju približno za 30 % manjša kot pri zaužitju samega dizoprosiltenofovira s hrano (glejte poglavje 5.2). Podatki o kliničnem pomenu zmanjšanja farmakokinetične izpostavljenosti niso na voljo. Pričakuje se lahko, da bo pri bolnikih z virološko supresijo klinični pomen tega zmanjšanja majhen (glejte poglavje 5.1).

Kadar je indicirana prekinitev zdravljenja z eno izmed učinkovin efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira ali če je prilagoditev odmerka nujna, so efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat na voljo tudi kot ločena zdravila. Glejte povzetke glavnih značilnosti teh posameznih zdravil.

Ob prekinitvi zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofoviratom je treba upoštevati dolgi razpolovni čas efavirena (glejte poglavje 5.2) ter dolgi znotrajcelični razpolovni čas tenofovira in emtricitabina. Zaradi razlik pri teh parametrih med posameznimi bolniki in skrbi zaradi razvoja odpornosti je treba upoštevati smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV hkrati z razlogom za prekinitev zdravljenja.

Prilagoditev odmerka: Če se efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali večjo, je treba razmisliti o dodatnem odmerku 200 mg efavirena na dan (skupno 800 mg) (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih je treba zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) < 50 ml/min) ne priporočamo. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebna prilagoditev intervala odmerjanja emtricitabina in dizoprosiltenofovira, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Farmakokinetike efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira pri bolnikih z jetrno okvaro niso raziskovali. Bolniki z blago jetrno boleznijo (razreda A po Child-Pugh-Turcotteovi (CPT) lestvici) lahko prejemajo normalne priporočene odmerke efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Bolnike je treba pozorno spremljati glede neželenih učinkov, zlasti na živčevje, povezanih z efavirenom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Če se jemanje efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira preneha pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B (HBV), je treba bolnike skrbno nadzorovati glede možnih znakov poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Tablete zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka se pogoltne cele, z vodo, enkrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda jetrna okvara (razreda C po lestvici CPT) (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali alkaloidi rženih rožičkov (na primer ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom). Kompeticija efavirenza za citokrom P450 (CYP) 3A4 lahko povzroči zaviranje presnove in morebitne resne in/ali življenjsko nevarne neželene učinke (na primer srčne aritmije, dolgotrajno sedacijo ali depresijo dihanja) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z elbasvirjem/grazoprevirjem zaradi pričakovanega pomembnega zmanjšanja koncentracije elbasvirja/grazoprevirja v plazmi. Ta učinek je posledica indukcije CYP3A4 ali P-gp, ki jo povzroči efavirenz, in ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka elbasvirja/grazoprevirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z vorikonazolom. Efavirenz pomembno zmanjša koncentracijo vorikonazola v plazmi, vorikonazol pa sočasno pomembno poveča koncentracijo efavirenza v plazmi. Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, torej se odmerek efavirenza ne more spremeniti (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker obstaja tveganje za zmanjšanje koncentracije efavirenza v plazmi in zmanjšanje njegovega kliničnega učinka (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri bolnikih z:

- družinsko anamnezo nenadne smrti ali prirojenega podaljšanja intervala QTc na elektrokardiogramu ali s katerim koli drugim kliničnim stanjem, za katerega je znano, da podaljša interval QTc,
- anamnezo simptomatskih srčnih aritmij ali s klinično pomembno bradikardijo ali s kongestivnim srčnim popuščanjem skupaj z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.
- hudo motnjo elektrolitskega ravnotežja, npr. hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (proaritmično delovanje).

Med taka zdravila sodijo:

- antiaritmiki razreda IA in III,
- nevroleptiki, antidepresivi,
- določeni antibiotiki, vključno z učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki,
- določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- določeni antimalariki,
- metadon (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, zato se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo iste učinkovine: emtricitabin ali dizoprosiltenofovirat. Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se ne sme sočasno uporabljati z zdravili, ki vsebujejo efavirenz, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka, npr. z rifampicinom (glejte poglavje 4.2). Zaradi podobnosti z emtricitabinom se efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se ne sme uporabljati sočasno z adefovirdipivoksilatom ali z zdravili, ki vsebujejo alafenamidtenofovirat.

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira in didanozina ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo, saj se pričakuje, da se bodo koncentracije velpatasvirja ali voksilaprevirja v plazmi po sočasni uporabi z efavirenzom zmanjšale, kar lahko povzroči zmanjšanje terapevtskega učinka sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o varnosti in učinkovitosti kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ni na voljo.

Sočasne uporabe izvlečkov ginka (*Ginkgo biloba*) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Prehod iz režima protiretrovirusnega zdravljenja na osnovi zaviralcev proteaze (ZP)

Trenutno razpoložljivi podatki kažejo, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z režimom protiretrovirusnega zdravljenja na osnovi zaviralcev proteaze (ZP), po prehodu na zdravljenje s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat lahko odziv na zdravljenje zmanjša (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba skrbno nadzirati morebitno večanje virusnega bremena. Ker se profil varnosti efavirenza razlikuje od profila varnosti zaviralcev proteaze je treba bolnike nadzirati tudi glede pojava neželenih reakcij.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki prejemajo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ali katerokoli drugo protiretrovirusno zdravljenje, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV, zato morajo ostati pod skrbnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z boleznimi, povezanimi z virusom HIV.

Vpliv hrane

Pri uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira skupaj s hrano se lahko poveča izpostavljenost efavirenzu (glejte poglavje 5.2) in lahko pride do povečanja pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8.). Priporočamo, da se efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat jemlje na prazen želodec, po možnosti pred spanjem.

Bolezni jeter

Farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat pri bolnikih s pomembnimi obstoječimi jetrnimi boleznimi niso ugotovili (glejte poglavje 5.2). Uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) in se ne priporoča pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Efavirenz predvsem presnavlja sistem CYP, zato je pri uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira pri bolnikih z blago jetrno okvaro potrebna previdnost. Pri teh bolnikih je treba pozorno spremljati

neželene učinke efavirenza, zlasti simptome v živčevju. Za ocenjevanje njihove jetrne bolezni je treba v rednih presledkih opravljati laboratorijske preiskave (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z obstoječo motnjo delovanja jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, je pogostnost nepravilnosti v delovanju jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART – combination antiretroviral therapy) večja, zato jih je treba spremljati skladno s standardno prakso. Če obstaja dokaz za poslabšanje jetrne bolezni ali če se pojavijo dolgotrajna zvišanja serumskih transaminaz na več kot 5-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je treba pretehtati korist nadaljevanja zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom in možna tveganja pomembne toksičnosti za jetra. Pri takih bolnikih je treba pretehtati možnost prekinitve ali prenehanja zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje jetrnih encimov priporočamo tudi pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, povezana s toksičnostjo za jetra.

Jetрни dogodki

Iz obdobja po začetku trženja obstajajo poročila o jetrni odpovedi, ki se je pojavila pri bolnikih brez predhodno obstoječe bolezni jeter ali drugih opredeljivih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih je treba razmisliti o nadziranju jetrnih encimov, ne glede na predhodni obstoj jetrne disfunkcije ali drugih dejavnikov tveganja.

Bolniki s sočasno okužbo z virusom HIV in s hepatitisom B (HBV) ali C (HCV)

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo zdravljenje CART, je tveganje za hude in potencialno smrtne neželene učinke v jetrih povečano.

Zdravniki morajo za optimalno obravnavo okužbe z virusom HIV pri bolnikih, sočasno okuženih s HBV, upoštevati trenutne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju hepatitisa B ali C glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Varnosti in učinkovitosti kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat pri zdravljenju kronične okužbe s HBV niso raziskovali. Pri farmakodinamičnih študijah samostojnega in kombiniranega zdravljenja z emtricitabinom in tenofovirjem so ugotovili delovanje proti HBV (glejte poglavje 5.1). Malo število kliničnih izkušnj kaže, da emtricitabin in dizoproksiltenofovirat v protiretrovirusnem kombiniranem zdravljenju za nadzor okužbe z virusom HIV kažeta delovanje proti HBV. Prekinitev zdravljenja s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV in HBV je lahko povezana s hudim akutnim poslabšanjem hepatitisa. Bolnike s sočasno okužbo z virusom HIV in HBV, ki prekinejo zdravljenje z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom, je treba skrbno nadzorovati s kliničnim in laboratorijskim sledenjem vsaj še štiri mesece po prekinitvi zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom. Mogoče bo upravičena ponovna uvedba zdravljenja hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo ali cirozo jeter prekinitev zdravljenja ni priporočljiva, poslabšanje hepatitisa po zdravljenju namreč lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

Podaljšanje intervala QTc

Pri uporabi efavirenza so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri uporabi pri bolnikih z večjim tveganjem za torsade de pointes ali pri sočasni uporabi z zdravilom, ki ima znano tveganje za torsade de pointes, je treba razmisliti o alternativah zdravlilu. Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka.

Psihiatrični simptomi

Pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, so poročali o psihiatričnih neželenih učinkih. Videti je, da je pri bolnikih s psihiatričnimi boleznimi v anamnezi, tveganje za resne psihiatrične neželene učinke večje. Zlasti huda depresija je bila pogostejša pri bolnikih z depresijo v anamnezi. V postmarketinškem obdobju so poročali tudi o hudi depresiji, smrti zaradi samomora, blodnjah, vedenju, podobnem

psihozam in katatoniji. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava simptomov, kot so huda oblika depresije, psihoza ali misel na samomor, nemudoma posvetujejo z zdravnikom, ki bo ocenil, ali so simptomi povezani z jemanjem efavirenta, in odločil, ali je tveganje nadaljevanja zdravljenja z efavirentom večje od koristi (glejte poglavje 4.8).

Simptomi živčevja

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli 600 mg efavirenta na dan, so pogosto poročali o neželenih učinkih, ki so med drugim vključevali naslednje simptome: omotico, nespečnost, somnolenco, motnje koncentracije in nenormalne sanje. Omotico so opazili tudi v kliničnih študijah z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom. V kliničnih študijah z emtricitabinom so poročali tudi o glavobolu (glejte poglavje 4.8). Simptomi živčevja, povezani z uporabo efavirenta, se navadno pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dneh zdravljenja in na splošno minejo po prvih dveh do štirih tednih. Bolnikom je treba povedati, da se bodo ti običajni simptomi, če se pojavijo, najverjetneje z nadaljevanjem zdravljenja izboljšali in ne napovedujejo poznejšega pojava katerih koli manj pogostih psihiatričnih simptomov.

Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z efavirentom, so opazili konvulzije, navadno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antikonvulzive, ki se primarno presnavljajo v jetrih, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, bo morda treba občasno spremljati plazemske koncentracije. V študiji interakcij med zdravili so se plazemske koncentracije karbamazepina zmanjšale pri sočasni uporabi karbamazepina z efavirentom (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi je potrebna previdnost.

Ledvična okvara

Uporabe efavirent/emtricitabin/dizoprosiltenofovira pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro ne priporočamo (očistek kreatinina < 50 ml/min). Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebna prilagoditev odmerkov emtricitabina in dizoprosiltenofovira, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Uporabi efavirent/emtricitabin/dizoprosiltenofovira se je treba izogibati pri sočasni ali nedavni uporabi nefrotoksičnih zdravil. Če se sočasni uporabi efavirent/emtricitabin/dizoprosiltenofovira in nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, amfotericina B, foskarneta, ganciklovirja, pentamidina, vankomicina, cidofovirja, interlevkina-2) ni mogoče izogniti, je treba ledvično funkcijo nadzorovati tedensko (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom, in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju efavirent/emtricitabin/dizoprosiltenofovira z NSAID je treba ustrezno nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri klinični uporabi dizoprosiltenofovira so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z efavirent/emtricitabin/dizoprosiltenofoviratom je priporočljivo določiti kreatininski očistek pri vseh bolnikih in spremljati delovanje ledvic (očistek kreatinina in koncentracija fosfatov v serumu) po dveh do štirih tednih zdravljenja, po treh mesecih zdravljenja in zatem vsake tri do šest mesecev pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za ledvice. Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic v anamnezi ali pri bolnikih s tveganjem za motnje v delovanju ledvic, je treba pogosteje spremljati delovanje ledvic.

Če je pri kateremkoli bolniku, ki prejema efavirent/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, koncentracija fosfata v serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ali če se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je treba delovanje ledvic znova oceniti v enem tednu, vključno z meritvami koncentracije glukoze v krvi,

kalija v krvi in glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Ker je efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat kombinirano zdravilo, spreminjanje intervala odmerjanja posameznih učinkovin ni mogoče, zato je treba pri bolnikih s potrjenim kreatininskim očistkom < 50 ml/min ali zmanjšano koncentracijo fosfata v serumu na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) zdravljenje prekiniti. O prekinitvi zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofoviratom je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog. Kadar je indicirana prekinitve zdravljenja z eno izmed učinkovin efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira ali če je prilagoditev odmerka nujna, so na voljo efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat v ločenih zdravilih.

Učinki na kosti

V 144-tedenski nadzorovani klinični študiji (GS-99-903), v kateri so primerjali dizoprosiltenofovirat s stavudinom v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so v obeh skupinah opazili majhno zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) v kolku in hrbtenici. Po 144 tednih so bila zmanjšanja MKG hrbtenice in spremembe kostnih bioloških označevalcev glede na izhodiščno vrednost pri skupini, ki je prejela dizoprosiltenofovirat, pomembno večje. Zmanjšanje MKG v kolku je bilo v tej skupini pomembno večje v prvih 96 tednih. Vendar v 144 tednih v tej študiji ni bilo povečanega tveganja za zlome ali dokazov za klinično pomembne kostne anomalije.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MKG opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom kot del režima, ki je vseboval okrepljen zaviralec proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoprosiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkih o vplivu dizoprosiltenofovira na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Kostne anomalije, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomu, so lahko povezane s proksimalno renalno tubulopatijo, ki jo povzroča dizoprosiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoprosiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG).

Ob sumu na kostne anomalije ali njihovem odkritju je treba pridobiti ustrezno strokovno mnenje.

Kožne reakcije

Pri posameznih učinkovinah kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat so poročali o blagem do zmernem izpuščaju. Izpuščaj, povezan z efavirenzom, se po navadi izboljša z nadaljevanjem zdravljenja. Ustrezni antihistaminiki in/ali kortikosteroidi lahko izboljšajo prenosljivost in pospešijo izginotje izpuščaja. O hudem izpuščaju, ki ga spremljajo mehurji, vlažna deskvamacija ali ulceracija, so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzom (glejte poglavje 4.8). Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %. Jemanje efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije hud izpuščaj, ki ga spremljajo mehurji, deskvamacija, težave s sluznico ali zvišana telesna temperatura. Izkušnje z efavirenzom pri bolnikih, ki so prenehali jemati druga protiretrovirusna zdravila razreda NNRTI (Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze; NNRTI= *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je malo. Uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira se ne priporoča pri bolnikih, ki so med jemanjem NNRTI že imeli življenjsko nevarne kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za

povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi zdravljenja CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne splošne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (nekoč znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli vnetne simptome je treba oceniti in po potrebi uvesti zdravljenje.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo zdravljenju CART. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Bolniki z mutacijami virusa HIV-1

Uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata se je treba izogibati pri bolnikih, ki so okuženi z virusom HIV-1 z mutacijami K65R, M184V/I ali K103N (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

Starejši

Kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Pri starejših bolnikih je bolj verjetno, da imajo zmanjšano delovanje jeter ali ledvic, zato je pri uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata Krka pri starejših bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat vsebuje efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, zato se pri njegovi uporabi lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. Študije interakcij s temi učinkovinami so opravili samo pri odraslih.

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, zato se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo učinkovini emtricitabin ali dizoprosiltenofovirat. Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se ne sme sočasno uporabljati z zdravili, ki vsebujejo efavirenz, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka, npr. z rifampicinom (glejte poglavje 4.2). Zaradi podobnosti z emtricitabinom se efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin. Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata se ne sme uporabljati skupaj z adefovirdipivoksilatom ali z zdravili, ki vsebujejo alafenamidtenofovirat.

Efavirenz *in vivo* inducira encime CYP3A4, CYP2B6 in UGT1A1. Plazemske koncentracije spojin, ki so substrati teh encimov, se lahko znižajo pri sočasni uporabi z efavirenzom. Efavirenz je morda induktor encimov CYP2C19 in CYP2C9; vendar so *in vitro* opazili tudi zaviranje in neto učinek sočasne uporabe s substrati teh encimov ni razjasnjen (glejte poglavje 5.2).

Izpostavljenost efavirenzu se lahko poveča, kadar se uporablja z zdravili (npr. z ritonavirjem) ali hrano (npr. s sokom grenivke), ki zavirajo delovanje encimov CYP3A4 ali CYP2B6. Snovi ali pripravki rastlinskega izvora (npr. izvlečki ginka in šentjanževke), ki inducirajo ta encima, lahko pripomorejo k zmanjšanju plazemske koncentracije efavirena. Sočasna uporaba s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba izvlečkov ginka ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

In vitro in klinične farmakološke študije interakcij so pokazale, da je potencial za CYP interakcije, ki vključujejo emtricitabin in dizoprosiltenofovirat z drugimi zdravili, nizek.

Interakcije s kanabinoidnimi testi

Efavirenz se ne veže na kanabinoidne receptorje. Pri nekaterih presejalnih testih, izvedenih pri neokuženih prostovoljcih in prostovoljcih, okuženih z virusom HIV, ki so dobivali efavirenz, so poročali o lažno pozitivnih kanabinoidnimi urinskih testih. V teh primerih je priporočeno izvesti potrjevalne preskuse, z bolj specifično metodo, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija.

Kontraindikacije za sočasno uporabo

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se ne sme uporabljati sočasno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimizidom, bepridilom ali alkaloidi rženih rožičkov (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom), ker bi zaviranje njihove presnove lahko povzročilo hude, življenjsko nevarne neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

Sočasna uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata z elbasvirjem/grazoprevirjem je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.3 in preglednico 1).

Vorikonazol

Sočasna uporaba standardnih odmerkov efavirena in vorikonazola je kontraindicirana. Ker je efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, se odmerek efavirena ne more spremeniti, zato se vorikonazol in efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ne smeta uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.3 in tabelo 1).

Šentjanževka (Hypericum perforatum)

Sočasna uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata in šentjanževke ali pripravkov

rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, je kontraindicirana. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracije efavirenza v plazmi zaradi indukcije presnovnih encimov in/ali transportnih proteinov. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj z njenim jemanjem preneha. Nato je treba preveriti koncentracije virusa ter koncentracije efavirenza, če je mogoče. Koncentracije efavirenza se lahko ob prekinitvi jemanja šentjanževke povečajo. Induktivni učinek šentjanževke lahko traja vsaj še 2 tedna po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Metamizol

Sočasna uporaba efavirenza in metamizola, ki je induktor presnovnih encimov, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko zmanjša koncentracije efavirenza v plazmi s potencialnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola in efavirenza priporočljiva previdnost; klinični odziv in/ali ravni zdravilne učinkovine je treba ustrezno spremljati.

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat je kontraindicirano pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QTc in lahko vodijo v torsade de pointes, kot so: antiaritmiki razreda IA in III, nevroleptiki in antidepresivi, določeni antibiotiki, vključno z nekaterimi učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki, določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, določeni antimalariki in metadon (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovane kombinacije z drugimi zdravili

Atazanavir/ritonavir

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje atazanavirja/ritonavirja skupaj s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat. Zato se sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata ne priporoča (glejte tabelo 1).

Didanozin

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata in didanozina ne priporočamo (glejte tabelo 1).

Sofosbuvir/velpatasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir:

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4 in tabelo 1).

Zdravila, ki se izločajo skozi ledvice

Emtricitabin in tenofovir se izločata predvsem skozi ledvice, zato sočasna uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), lahko zviša serumske koncentracije emtricitabina, tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata se je treba izogibati pri sočasni ali nedavni uporabi nefrotoksičnih zdravil. Med takimi zdravili so tudi aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interleukin-2 (glejte poglavje 4.4).

Prazikvantel

Sočasna uporaba z efavirenzom ni priporočljiva zaradi pomembnega zmanjšanja koncentracij prazikvantela v plazmi, s tveganjem neuspeha zdravljenja zaradi povečane presnove efavirenza v jetrih. Če je kombinacija potrebna, je mogoče razmisliti o povečanju odmerka prazikvantela.

Druge interakcije

Interakcije med zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ali posameznimi učinkovinami zdravila in drugimi zdravili so navedene v tabeli 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔"). 90-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

Tabela 1: Interakcije med zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ali posameznimi učinkovinami zdravila in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofoviratom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protivirusne učinkovine proti virusu HIV		
Zaviralci proteaze		
atazanavir/ritonavir/dizoprosiltenofovirat (300 mg dnevno/100 mg dnevno/24 5 mg dnevno)	atazanavir: AUC: ~↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ~↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ~↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10) Sočasna uporaba atazanavirja/ritonavirja s tenofovirjem je povzročila povečanje izpostavljenosti tenofovirju. Večje koncentracije tenofovirja bi lahko okrepile neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z motnjami delovanja ledvic.	Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata ne priporočamo.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg dnevno/100 mg dnevno/60 0 mg dnevno, vse zaužite s hrano)	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % do ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 do ↓ 51)	
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg dnevno/200 mg dnevno/60 0 mg dnevno, vse zaužite s hrano)	atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 % do ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % do ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) *V primerjavi z atazanavirjem 300 mg/ritonavirjem 100 mg dnevno zvečer brez efavirenza. Upad C _{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na njegovo učinkovitost. **glede na predhodno primerjavo. Sočasna uporaba efavirenza in atazanavirja/ritonavirja ni priporočljiva.	
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrat dnevno*/100 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno) *manjši odmerki od priporočenih; tudi pri priporočenih odmerkih se pričakujejo podobni izsledki.	darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (inhibicija CYP3A4)	Sočasna uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata in darunavirja/ritonavirja v odmerkih 800/100 mg enkrat dnevno lahko povzroči vrednost C _{min} darunavirja, ki je nižja od optimalne. Pri sočasni uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata z darunavirjem/ritonavirjem je treba uporabljati režim odmerjanja darunavirja/ritonavirja 600/100 mg dvakrat dnevno. Darunavir/ritonavir je treba v kombinaciji z efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofoviratom uporabljati previdno. Glejte vrstico o ritonavirju v tabeli spodaj. Morda bo treba spremljati
darunavir/ritonavir/dizoprosiltenofovirat (300 mg dvakrat dnevno*/100 mg dvakrat dnevno/245 mg dnevno) *manjši odmerek od priporočenega	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali. Glede na različne poti izločanja interakcij ni pričakovati.	

		ledvično funkcijo, še posebej pri bolnikih s spremljajočo sistemsko ali ledvično boleznijo ali pa pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrat dnevno/100 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat in fosamprenavir/ritonavir se lahko uporabljata sočasno. Prilagoditev odmerka ni potrebna. Glejte vrstico o ritonavirju v tabeli spodaj.
fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
fosamprenavir/ritonavir/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
indinavir/efavirenz (800 mg vsakih 8 ur/200 mg dnevno)	efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Podobno zmanjšanje izpostavljenosti indinavirju je opaziti, kadar so bolniki prejeli indinavir 1000 mg vsakih 8 ur z efavirenzom 600 mg dnevno. (CYP3A4 indukcija) Za sočasno uporabo efavirenza in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze glejte poglavje o ritonavirju spodaj.	Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdali priporočila za odmerjanje indinavirja in efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata. Kliničnega pomena zmanjšanih koncentracij indinavirja niso ugotovili, vendar je treba stopnjo opažene farmakokinetične interakcije upoštevati pri izbiri režima zdravljenja, pri katerem se uporabljata oba – efavirenz, učinkovina efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata, in indinavir.
indinavir/emtricitabin (800 mg vsakih 8 ur/200 mg dnevno)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
indinavir/dizoproksilt enofovirat (800 mg vsakih 8 ur/245 mg dnevno)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
lopinavir/ritonavir/ dizoproksilt enofovirat (400 mg dvakrat dnevno/100 mg dvakrat dnevno/245 mg dnevno)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66) Večje koncentracije tenofovirja bi lahko okrepile neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z motnjami delovanja ledvic.	
lopinavir/ritonavir v obliki mehkih kapsul ali peroralne raztopine/efavirenz	Zaradi znatnega zmanjšanja izpostavljenosti lopinavirju je bilo treba prilagoditi odmerek lopinavirja/ritonavirja. Pri uporabi v	Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje lopinavirja/ritonavirja v kombinaciji z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom. Sočasne uporabe lopinavirja/ritonavirja in efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata ne priporočamo.

lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz (400/100 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno) (500/125 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	kombinaciji z efavirenzom in tema dvema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze je 533/133 mg lopinavirja/ritonavirja (v obliki mehkih kapsul) dvakrat na dan povzročilo podobne koncentracije lopinavirja v plazmi kot pri uporabi lopinavirja/ritonavirja (v obliki mehkih kapsul) 400/100 mg dvakrat na dan brez efavirenza (predhodni podatki). Koncentracije lopinavirja: ↓ 30–40 % Koncentracije lopinavirja: podobne koncentracijam lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno brez efavirenza. Pri uporabi z efavirenzom je treba prilagoditi odmerke lopinavirja/ritonavirja. Za sočasno uporabo efavirenza in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze glejte poglavje o ritonavirju spodaj.	
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	ritonavir: AUC zjutraj: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC zvečer: ↔ C_{max} zjutraj: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C_{max} zvečer: ↔ C_{min} zjutraj: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86) C_{min} zvečer: ↑ 24 (↑ 3 do ↑ 50) efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46) (zaviranje oksidativne presnove, pri kateri sodelujejo encimi CYP) Kadar so efavirenz dajali skupaj s 500 mg ali 600 mg ritonavirja dvakrat na dan, bolniki te kombinacije niso dobro prenašali (pojavili so se na primer omotica, navzea, parestezija in povečane vrednosti jetrnih encimov). Zadostnih podatkov o prenašanju efavirenza v kombinaciji z majhnimi odmerki ritonavirja (100 mg, enkrat ali dvakrat na dan) ni na voljo.	Sočasne uporabe ritonavirja v 600 mg odmerkih in efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata ne priporočamo. Pri uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja je treba upoštevati možnost povečanja pogostosti neželenih učinkov, povezanih z efavirenzom, zaradi morebitnih farmakodinamičnih interakcij.
ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
ritonavir/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Za sočasno uporabo efavirenza in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralcem proteaze glejte poglavje o ritonavirju zgoraj.	Ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje sakvinavirja/ritonavirja ob sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom. Sočasne uporabe sakvinavirja/ritonavirja in efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata ne priporočamo. Uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata v kombinaciji s sakvinavirjem kot edinim zaviralcem proteaze ni
sakvinavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat	Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata in sakvinavirja, okrepljenega z ritonavirjem, ni bilo.	
sakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

		priporočljiva.
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracij efavirensa niso merili, učinkov ni pričakovati.	Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje maravirok.
maravirok/dizoproksiltenofovirat (300 mg dvakrat dnevno/245 mg dnevno)	maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentracij tenofovirja niso merili, učinkov ni pričakovati.	
maravirok/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Zaviralec prenosa niza integraze		
raltegravir/efavirenz (400 mg, en odmerek/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat in raltegravir se lahko uporabljata sočasno. Prilagoditev odmerka ni potrebna.
raltegravir/dizoproksiltenofovirat (400 mg dvakrat dnevno/-)	raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mehanizem interakcije ni znan) tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
raltegravir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
NRTI-ji in NNRTI-ji		
NRTI-ji/efavirenz	Specifičnih študij interakcij z efavirenzom in zdravili NRTI, razen z lamivudinom, zidovudinom in dizoproksiltenofoviratom, niso opravili. Klinično pomembne interakcije niso ugotovili in jih ni pričakovati, saj se zdravila iz skupine NRTI presnavljajo po drugi poti kot efavirenz in ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja.	Zaradi podobnosti lamivudina z emtricitabinom, učinkovino efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat, se efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat ne sme uporabljati sočasno z lamivudinom (glejte poglavje 4.4).
NNRTI-ji/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker uporaba dveh zdravil iz skupine NNRTI ni pokazala koristi pri učinkovitosti in varnosti, sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata in drugega zdravila iz skupine NNRTI ne priporočamo.
didanozin/dizoproksiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina je povzročila 40-60 % povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu.	Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata in didanozina ne priporočamo. Povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba
didanozin/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

		dizoproksiltenofovirata in didanozina pri odmerku 400 mg na dan je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajcelične interakcije, ki je povečala količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasno zdravljenje z zmanjšanim odmerkom didanozina (250 mg) in dizoproksiltenofoviratom je bilo v več preizkušenih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV 1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.
Protivirusne učinkovine proti hepatitisu C		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (indukcija CYP3A4 ali P-gp – učinek na elbasvir) grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (indukcija CYP3A4 ali P-gp – učinek na grazoprevir) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Sočasna uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir. Ta izguba je posledica pomembnega zmanjšanja koncentracij elbasvirja/grazoprevirja v plazmi, ki jih povzroči indukcija CYP3A4 ali P-gp. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila zaelbasvir/grazoprevir.
glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	<i>Pričakovano:</i> glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja z efavirenzom, sestavino efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata, lahko močno zmanjša koncentracije glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi, kar povzroči zmanjšan terapevtski učinek. Sočasne uporabe glekaprevirja/pibrentasvirja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom ne priporočamo. Za več informacij glejte navodilo za predpisovanje glekaprevirja/pibrentasvirja.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24) sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključujoč motnje v delovanju ledvic. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

	efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197)	
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksilte nofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 do ↑ 143)	Pričakuje se, da sočasna uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilap revirja zmanjšala koncentracije velpatasvirja in voksilaprevirja v plazmi. Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilap revirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	Interakcije so preučili samo s sofosbuvirjem/velpatasvirjem. <i>Pričakovano:</i> voksilaprevir: ↓	

sofosbuvir (400 mg dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksilte nofovirat (600 mg/200 mg/245 mg dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat in sofosbuvir se lahko uporabljata sočasno brez prilaganja odmerkov.
Antibiotiki		
klaritromicin/efavirenz (500 mg dvakrat dnevno/400 mg dnevno)	klaritromicin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Pri 46 % neokuženih prostovoljcev se je med jemanjem efavirenza in klaritromicina pojavil izpuščaj.	Klinični pomen teh sprememb v koncentracijah klaritromicina v plazmi ni znan. Upoštevati je treba možnost uporabe drugega ustreznega zdravila namesto klaritromicina (npr. azitromicin). Drugih makrolidnih antibiotikov, kot je eritromicin, v kombinaciji z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom niso preučevali.
klaritromicin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
klaritromicin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin/efavirenz (300 mg dnevno/600 mg dnevno)	rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom je treba dnevni odmerek rifabutina povečati za 50 %. Pri režimih, kjer se rifabutin daje 2- ali 3-krat na teden v kombinaciji z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom, je treba razmisliti o možnosti podvojitve odmerka rifabutina. Klinični učinek te prilagoditve odmerka še ni ustrezno ovrednoten. Pri prilagoditvi odmerka je treba upoštevati bolnikovo prenašanje in virološki odziv (glejte poglavje 5.2).
rifabutin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
rifabutin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

rifampicin/efavirenz (600 mg dnevno/600 mg dnevno)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 in CYP2B6)	Če se efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali večjo, lahko dodatni odmerek 200 mg efavirenza na dan (skupno 800 mg) omogoči izpostavljenost zdravilu, podobno dnevni odmerku efavirenza 600 mg, če se vzame brez rifampicina. Klinični učinek te prilagoditve odmerka še ni ustrezno ovrednoten. Ob prilagoditvi odmerka je treba upoštevati bolnikovo prenašanje in virološki odziv (glejte poglavje 5.2). Prilagoditve odmerka rifampicina pri sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom ne priporočamo.
rifampicin/dizoproksilt enofovirat (600 mg dnevno/245 mg dnevno)	rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
rifampicin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Antimikotiki		
itakonazol/efavirenz (200 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	itakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (zmanjšanje koncentracij itakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ker za kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovira in itakonazola ni mogoče dati priporočila za odmerjanje, je treba pretehtati možnost uporabe drugega antimikotika.
itakonazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
itakonazol/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
pozakonazol/efavirenz (-/400 mg dnevno)	pozakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukcija UDP-G)	Sočasni uporabi pozakonazola in efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovira se je treba izogibati, razen če so koristi za bolnika večje od tveganja.
pozakonazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
pozakonazol/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrat dnevno/400 mg dnevno)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitivno zaviranje oksidativne presnove) Sočasna uporaba standardnega odmerka efavirenza in vorikonazola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat je zdravilo s fiksnim odmerkom, zato se odmerek efavirenza ne more spremeniti. Vorikonazol in efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat se zato ne smeta uporabljati sočasno.
vorikonazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
vorikonazol/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
Antimalariki		

artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 odmerkov po 4 tablete v obdobju 3 dni/600 mg dvakrat na dan)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % dihidroartemizinin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (indukcija CYP3A4)	Ker lahko zmanjšane koncentracije artemetra, dihidroartemizina ali lumefantrina povzročijo zmanjšanje učinkovitosti proti malariji, je potrebna previdnost ob sočasnem dajanju efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata in tablet artemetra/lumefantrina.
artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
artemeter/lumefantrin/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
atovakvon in progvanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg posamezen oderek/600 mg dnevno)	atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C_{max}: ↔	Treba se je izogibati sočasni uporabi atovakvona/progvanila z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom .
atovakvon in progvanil hidroklorid/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
atovakvon in progvanil hidroklorid/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg dnevno/600 mg dnevno)	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 do ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 do ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 do ↓ 53) (zmanjšanje koncentracij karbamazepina: indukcija CYP3A4; zmanjšanje koncentracij efavirenza: indukcija CYP3A4 in CYP2B6) Podatkov o sočasni uporabi večjih odmerkov efavirenza in karbamazepina ni.	Za kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata in karbamazepina ni mogoče dati priporočila za odmerjanje. Pretehtati je treba možnost uporabe drugega antikonvulziva. Občasno je treba nadzorovati koncentracije karbamazepina v plazmi.
karbamazepin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
karbamazepin/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
fenitoin, fenobarbital in drugi antikonvulzivi, ki so substrati izocimov CYP	Interakcij z efavirenzom, emtricitabinom ali dizoproksilt enofoviratom niso preučevali. Pri sočasni uporabi z efavirenzom obstaja možnost zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij fenitoina, fenobarbitala in drugih antikonvulzivov, ki so substrati izocimov CYP z efavirenzom.	Ob sočasni uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirata z drugimi antikonvulzivi, ki so substrati izocimov CYP, je treba občasno nadzorovati koncentracije antikonvulzivov.
valprojska kislina/efavirenz (250 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	Ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre efavirenza. Nekaj podatkov kaže, da ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre valprojske kisline.	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat in valprojska kislina se lahko uporabljata sočasno. Odmerka ni treba prilagajati. Bolnike je treba spremljati glede

valprojska kislina/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	možnosti epileptičnih napadov.
valprojska kislina/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Študij interakcij niso opravili. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se vigabatrin in gabapentin izločata izključno z urinom v nespremenjeni obliki ter ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja kot pri efavirenzu.	
vigabatrin/emtricitabin gabapentin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
vigabatrin/dizoproksiltenofovirat gabapentin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat Krka in vigabatrin se lahko uporabljata sočasno, ne glede na odmerek.
ANTIKOAGULANTI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Efavirenz lahko zviša ali zniža plazemske koncentracije varfarina ali acenokumarola in njegove učinke.	Pri sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom bo morda treba prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg dnevno/600 mg dnevno)	sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom je treba glede na klinični odziv povečati odmerek sertralina.
sertralin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
sertralin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
paroksetin/efavirenz (20 mg dnevno/600 mg dnevno)	paroksetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat Krka in paroksetin se lahko uporabljata sočasno, ne glede na odmerek.
paroksetin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
paroksetin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
fluoksetin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker ima fluoksetin podobni presnovni profil kot paroksetin, tj. močno zavira CYP2D6, tudi pri fluoksetinu ni pričakovati interakcij.	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat in fluoksetine se lahko uporabljata sočasno, ne glede na odmerek.
fluoksetin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
fluoksetin/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
Zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina		
bupropion/efavirenz [150 mg posamezen odmerek (podaljšano sproščanje)/600 mg dnevno]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 do ↑ 80) (induciranje encima CYP2B6)	Odmerek bupropiona je treba povečati glede na klinični odziv, vendar se največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme preseči. Prilagoditev odmerka efavirenta ni potrebna.
bupropion/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

bupropion/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI SRCA IN OŽILJA		
Zaviralci kalcijevih kanalčkov		
diltiazem/efavirenz (240 mg dnevno/600 mg dnevno)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povečanje farmakokinetičnih parametrov efavirenza se ne smatra za klinično pomembno.	Pri sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom je treba odmerke diltiazema prilagajati glede na klinični odziv (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
diltiazem/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
verapamil, felodipin, nifedipin in nikardipin	Interakcij z efavirenzom, emtricitabinom ali dizoproksiltenofoviratom niso preučevali. Pri sočasni uporabi efavirenza in zaviralca kalcijevih kanalčkov, ki je substrat za encim CYP3A4, obstaja možnost za zmanjšanje plazemskih koncentracij zaviralca kalcijevih kanalčkov.	Pri sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom je treba glede na klinični odziv prilagoditi odmerke zaviralcev kalcijevih kanalčkov (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec kalcijevih kanalčkov).
ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV		
Zaviralci HMG Co-A reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg dnevno/600 mg dnevno)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51) Skupni aktivni zaviralci HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26)	Raven holesterola je treba redno spremljati. Ob sočasni uporabi atorvastatina in efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata je treba odmerke atorvastatina prilagoditi (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atorvastatin).
atorvastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
atorvastatin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
pravastatin/efavirenz (40 mg dnevno/600 mg dnevno)	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 do ↑ 12)	Raven holesterola je treba redno spremljati. Ob sočasni uporabi pravastatina in efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata bo morda treba prilagoditi odmerke pravastatina
pravastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
pravastatin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

		(glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za pravastatin).
simvastatin/efavirenz (40 mg dnevno/600 mg dnevno)	simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79) simvastatin v obliki kisline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58) skupni aktivni zaviralci HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Sočasna uporaba efavirenza z atorvastatinom, pravastatinom ali simvastatinom ni vplivala na vrednosti AUC ali C _{max} efavirenza.	Raven holesterola je treba redno spremljati. Pri sočasni uporabi simvastatina z efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofoviratom bo morda treba prilagoditi odmerek simvastatina (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za simvastatin).
simvastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
simvastatin/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
rosuvastatin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Rosuvastatin se v glavnem izloča nespremenjen prek blata, zato interakcij z efavirenzom ni pričakovati.	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksilt enofovirat in rosuvastatin se lahko uporabljata sočasno. Odmerka ni treba prilagajati.
rosuvastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
rosuvastatin/dizoproksilt enofovirat	Interakcij niso preučevali.	
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Peroralno: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg dnevno/600 mg dnevno)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni presnovek): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija presnove) efavirenz: ni klinično pomembnih interakcij. Klinični pomen teh učinkov na vrednost AUC etinilestradiola ni znan.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
etinilestradiol/dizoproksilt enofovirat (-/245 mg dnevno)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
norgestimat/etinilestradiol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Injiciranje: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM, en odmerek DMPA)	Trimesečna študija o medsebojnem delovanju zdravil ni pokazala pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih MPA pri preiskovancih, ki so prejeli protiretrovirusno zdravljenje z efavirenzom.	Ker je na voljo le malo podatkov, je treba poleg hormonskih kontraceptivov vedno uporabljati tudi zanesljivo mehansko kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

	in pri preiskovancih, ki niso prejeli nobenega protiretrovirusnega zdravljenja. Do podobnih rezultatov so prišli tudi drugi raziskovalci, čeprav so bile koncentracije MPA v plazmi v drugi študiji bolj spremenljive. V obeh študijah so koncentracije progesterona v plazmi preiskovancev, ki so prejeli efavirenz in DMPA, ostale nizke skladno s supresijo ovulacije.	
DMPA/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
DMPA/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Vsadek: etonogestrel/efavirenz	Pričakuje se lahko zmanjšana izpostavljenost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, izpostavljenih efavirenzu, občasno poročali o odpovedi kontracepcije z etonogestrelom.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba vedno uporabljati tudi zanesljivo mehansko kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
etonogestrel/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
etonogestrel/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA		
imunosupresivi, ki jih presnavlja CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Možnost ↓ izpostavljenosti imunosupresivu (indukcija CYP3A4). Ni pričakovati vpliva teh imunosupresivov na izpostavljenost efavirenzu.	Morda bo treba prilagoditi odmerke imunosupresiva. Pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracij imunosupresiva najmanj dva tedna (dokler niso dosežene stabilne koncentracije).
takrolimus/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (0,1 mg/kg dnevno/200 mg/245 mg dnevno)	takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ dizoproksiltenofovirat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (35–100 mg dnevno/600 mg dnevno)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) V študiji pri intravenskih uživalcih drog, okuženih z virusom HIV, je sočasna uporaba efavirensa in metadona povzročila zmanjšanje ravni metadona v plazmi in znake odtegnitve od opiatov. Za odpravljanje odtegnitvenih znakov so povečali odmerek metadona v povprečju za 22 %.	Potrebno se je izogibati sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka zaradi nevarnosti podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.3).
metadon/dizoproksiltenofovirat (40–110 mg dnevno/245 mg dnevno)	metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

	C_{min} : ↔	
metadon/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kljub zmanjšanju izpostavljenosti buprenorfinu nobeden od bolnikov ni kazal odtegnitvenih simptomov. Pri sočasni uporabi z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom morda ne bo treba prilagoditi odmerka buprenorfina.
buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
buprenorfin/nalokson/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

¹ Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku.

Študije, opravljene z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi efavirenza in azitromicina, cetirizina, fosamprenavirja/ritonavirja, lorazepama, zidovudina, antacidov, ki vsebujejo aluminijev/magnezijev hidroksid, famotidina ali flukonazola, ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Možnosti interakcij efavirenza in drugih azolskih antimikotikov, kot je ketokonazol, niso raziskovali.

Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi emtricitabina in stavudina, zidovudina ali famciklovirja ni bilo. Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij prav tako ni bilo pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovira in emtricitabina ali ribavirina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi (glejte spodaj in poglavje 5.3)

Med jemanjem efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira ženske ne smejo zanositi. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom opraviti test nosečnosti.

Kontracepcija pri moških in ženskah

V času zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom je treba vedno uporabljati mehansko kontracepcijo v kombinaciji z drugimi kontracepcijskimi metodami (na primer s peroralnimi ali drugimi hormonskimi kontraceptivi, glejte poglavje 4.5). Zaradi dolgega razpolovnega časa efavirenza priporočamo uporabo ustrezne kontracepcije še 12 tednov po prekinitvi zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom.

Nosečnost

Efavirenz

Na voljo je sedem retrospektivnih poročil, ki kažejo na okvare nevroalne cevi, vključno z meningomielokelo, vsa pri materah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzom (katere koli tablete s fiksno kombinacijo odmerkov efavirenza niso vključene). O dveh dodatnih primerih (1 prospektiven in 1 retrospektiven), ki vključujeta dogodke, ki kažejo na okvare nevroalne cevi, so poročali pri uporabi tablet s fiksno kombinacijo odmerkov efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovira. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo efavirenza ni bila ugotovljena in tudi skupni imenovalci ni znan. Ker pa okvare nevroalne cevi nastanejo v prvih štirih tednih razvoja zarodka (ko se nevroalna cev zapre), to možno tveganje zadeva samo ženske, ki so efavirenzu izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti.

Od julija 2013 so v Register nosečnosti za protiretrovirusna zdravila (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR) prejeli prospektivna poročila o 904 nosečnostih, pri katerih so bile ženske v prvem

trimesečju izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzem. Rodilo se je 766 živih otrok. Pri enem otroku so poročali o okvari nevralne cevi, pogostnost in vzorec drugih prirojenih napak pa sta bila podobna kot pri tistih otrocih, ki so bili izpostavljeni režimu zdravljenja brez efavirenza, in kot v kontrolnih skupinah, ki niso bile okužene s HIV. Pojavnost okvar nevralne cevi v splošni populaciji se giblje v razponu od 0,5 do 1 primer na 1.000 živorojenih otrok.

Malformacije so bile ugotovljene pri plodovih opic, zdravljenih z efavirenzom (glejte poglavje 5.3).

Emtricitabin in dizoprosiltenofovirat

Večje število podatkov o uporabi pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) kaže, da ni povezave med uporabo emtricitabina in dizoprosiltenofovira in malformacijsko ali fetο-/neonatalno toksičnostjo. Študije emtricitabina in dizoprosiltenofovira na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se lahko v nosečnosti uporablja samo, če je zaradi kliničnega stanja ženske potrebno zdravljenje s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira.

Dojenje

Efavirenz, emtricitabin in tenofovir se izločajo v materino mleko. Podatki o učinku efavirenza, emtricitabina in tenofovira na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Tveganja za otroke ni mogoče izključiti. Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se med dojenjem ne sme uporabljati.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov o vplivu kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira na ljudi. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov efavirenza, emtricitabina ali dizoprosiltenofovira na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar so med zdravljenjem z efavirenzom, emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom poročali o omotici. Efavirenz lahko povzroči tudi motnje koncentracije in/ali somnolenco. Bolnike je treba poučiti, naj se v primeru teh simptomov izogibajo potencialno nevarnim opravilom, kakršna sta vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacijo efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovira so preučevali pri 460 bolnikih bodisi v obliki tablet s fiksno kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (študija AI266073) ali kot posamezne učinkovine (študija GS-01-934). Neželeni učinki so bili načeloma konsistentni s tistimi iz predhodnih študij posameznih učinkovin. Najpogostejše poročani neželeni učinki, ki se štejejo kot možno ali verjetno povezani s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, med bolniki, zdravljenimi do 48 tednov v študiji AI266073, so bili psihiatrične motnje (16 %), bolezni živčevja (13 %), in bolezni prebavil (7 %).

Poročali so o hudih kožnih reakcijah, kot je Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem; nevropsihiatričnih neželenih učinkih (vključno s hudo depresijo, smrtjo zaradi samomora, psihozi podobno vedenje, epileptični napadi); hudih jetrnih dogodkih, pankreatitisu in laktacidozi (včasih s smrtnim izidom).

Poročali so tudi o redkih dogodkih okvare ledvic, ledvične odpovedi in občasnih dogodkih proksimalne renalne tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki so včasih povzročili nenormalnosti kosti (ki so redko prispevale k zlomom). Pri bolnikih, ki prejemajo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom HIV in HBV, je lahko povezana s hudim akutnim poslabšanjem hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Dajanje efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata s hrano lahko poveča izpostavljenost efavirenu in lahko pripelje do večje pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pregleden seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki iz klinične študije in izkušenj iz obdobja trženja s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir in s posameznimi učinkovinami kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir v protiretrovirusnem kombiniranem zdravljenju so razvrščeni v tabeli 2 spodaj, glede na organske sisteme, pogostnost in posamezno/-e učinkovino/-e kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir, ki se ji/-m neželeni dogodek pripisuje. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ali redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Neželeni učinki, povezani z uporabo kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir:
Neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravljenju in so morda ali verjetno povezani s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir, o katerih so poročali v študiji A1266073 (48 tednov; n = 203) in niso bile povezani s katero od posameznih učinkovin kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir, vključujejo:

Pogosti:

- anoreksija.

Občasni:

- suha usta,
- nepovezano govorjenje,
- povečan apetit,
- zmanjšanje spolne sle,
- mialgija.

Tabela 2: Neželeni učinki, povezani s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir, našteti po učinkovini/-ah kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovir, ki se ji/-m neželeni učinek pripisuje

	efavirenz	emtricitabin	dizoprosiltenofovir
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>			
Pogosti		nevtropenija	
Občasni		anemija ¹	
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>			
Pogosti		alergijske reakcije	
Občasni	preobčutljivost		
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>			
Zelo pogosti			hipofosfatemija ²
Pogosti	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasni	hiperholesterolemija ³		hipokaliemija ²
Redki			laktacidoza
<i>Psihiatrične motnje:</i>			

	efavirenz	emtricitabin	dizoproksiltenofovirat
Pogosti	depresija (huda v 1,6 %)³, anksioznost³, nenavadne sanje³, nespečnost³	nenavadne sanje, nespečnost	
Občasni	poskus samomora³, samomorilske misli³, psihoza³, manija³, paranoja³, halucinacije³, evforično razpoloženje³, afektivna labilnost³, stanje zmedenosti³, agresivnost³, katatonija³		
Redki	izvršen samomor³,⁴, blodnje³,⁴, nevroza³,⁴		
<i>Bolezni živčevja:</i>			
Zelo pogosti		glavobol	omotica
Pogosti	motnje cerebelarne koordinacije in ravnotežja³, somnolenca (2,0 %)³, glavobol (5,7 %)³, motnje pozornosti (3,6 %)³, omotica (8,5 %)³	omotica	glavobol
Občasni	konvulzije³, amnezija³, nenormalno mišljenje³, ataksija³, nenormalna koordinacija³, agitacija³, tremor		
<i>Očesne bolezni:</i>			
Občasni	zamegljen vid		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>			
Občasni	tinitus, vrtoglavica		
<i>Žilne bolezni:</i>			
Občasni	navali vročine		
<i>Bolezni prebavil:</i>			
Zelo pogosti		driska, navzea	driska, bruhanje, navzea
Pogosti	driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea	zvišana amilaza vključno s povišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija	bolečine v trebuhu, trebušna distenzija, flatulenca
Občasni	pankreatitis		pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>			
Pogosti	povišanje ravni aspartat-aminotransferaze (AST), povišanje ravni alanin-aminotransferaze (ALT), povišanje ravni gama-glutamilttransferaze (GGT)	povišanje serumske ravni AST in/ali povišanje serumske ravni ALT, hiperbilirubinemija	povišanje transaminaz
Občasni	akutni hepatitis		
Redki	jetrna odpoved³,⁴		jetrna steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>			
Zelo pogosti	izpuščaj (zmeren do hud, 11,6 %; (vseh stopenj, 18 %)³		izpuščaj

	efavirenz	emtricitabin	dizoproksiltenofovirat
Pogosti	pruritus	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, izpuščaj, pruritus, urtikarija, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ¹	
Občasni	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem ³ , hud izpuščaj (< 1 %)	angioedem ⁴	
Redki	fotoalergijski dermatitis		angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>			
Zelo pogosti		povišana kreatin kinaza	
Občasni			rabdomioliza ² , mišična oslabelost ²
Redki			osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{2,4} , miopatija ⁴
<i>Bolezni sečil:</i>			
Občasni			povišan kreatinin, proteinurija, proksimalna renalna tubulopatija, vključno s Fanconijevim sindromom,
Redki			ledvična odpoved (akutna in kronična), akutna tubularna nekroza, nefritis, (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) ⁵ , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>			
Občasni	ginekomastija		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>			
Zelo pogosti			astenija
Pogosti	utrujenost	bolečina, astenija	

¹ Anemija je bila pogosta in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) je bila zelo pogosta, ko so emtricitabin prejeli pediatrični bolniki.

² Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se, kot da je vzročno povezana z dizoproksiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

³ Za več podrobnosti glejte poglavje 4.8. Opis izbranih neželenih učinkov.

⁴ Ta neželeni učinek je bil ugotovljen pri opazovanju po začetku trženja za bodisi efavirenz, emtricitabin ali dizoproksiltenofovirat. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s pomočjo statističnega izračuna na podlagi skupnega števila bolnikov, zdravljenih z efavirenzom v kliničnih preskušanjih (n = 3.969) ali izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih (n = 1.563) ali izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih v razširjenem programu dostopa (n = 7.319).

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

V kliničnih preskušanjih efavirenza so bili izpuščaji po navadi blagi do zmerni makulopapulozni kožni izbruhi, ki so se pojavili v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja z efavirenzom. Pri nadaljevanju zdravljenja z efavirenzom je izpuščaj pri večini bolnikov izginil v enem mesecu. Pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje zaradi izpuščaja, se zdravljenje z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom lahko nadaljuje znova. Ob ponovnem začetku zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom priporočamo uporabo ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov.

Psihiatrični simptomi

Videti je, da je tveganje za resne psihiatrične neželene reakcije, navedene v stolpcu s podatki o efavirenu v tabeli 2, večje pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi.

Simptomi živčevja

Simptomi živčevja so pogosti pri efavirenu, ki je ena od učinkovin efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata. V kontroliranih kliničnih študijah efavirena je zmerne do hude simptome živčnega sistema doživelo 19 % (hude 2 %) bolnikov in 2 % bolnikov sta prenehala z zdravljenjem zaradi teh simptomov. Po navadi se pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dnevih zdravljenja z efavirenzom in na splošno minejo po prvih dveh do štirih tednih. Lahko se pojavijo pogostejše, kadar se efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat jemlje skupaj s hrano, verjetno zaradi povečane koncentracije efavirena v plazmi (glejte poglavje 5.2). Kaže, da odmerjanje pred spanjem izboljša prenašanje teh simptomov (glejte poglavje 4.2).

Jetrna odpoved pri efavirenu

Za postmarketinška poročila o jetrni odpovedi, vključno s primeri bolnikov brez predhodne bolezni jeter ali drugih opredeljenih dejavnikov tveganja, je bil včasih značilen bliskovit potek, ki je v nekaterih primerih pripeljal do presaditve ali smrti.

Ledvična okvara

Ker lahko efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat poškoduje ledvice, se priporoča nadziranje delovanja ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8 Povzetek varnostnega profila). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoprosiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi dizoprosiltenofovirata. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoprosiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

Laktacidoza: Pri uporabi dizoprosiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot je dekompenzirana bolezen jeter (CPT, razred C) (glejte poglavje 4.3), in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo laktacidozo, je pri zdravljenju z dizoprosiltenofoviratom povečano tveganje za hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi zdravljenja CART lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunska hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Poročali so o primerih osteonekroze, zlasti pri bolnikih s splošno priznanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo zdravljenju CART. Pogostnost tega učinka ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ni dovolj podatkov o varnosti pri otrocih, starih manj kot 18 let.

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se ne priporoča v tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

Druge posebne populacije

Starejši

Kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Pri starejših bolnikih je bolj verjetno, da imajo zmanjšano delovanje jeter ali ledvic, zato je pri uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira pri starejših bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Ker lahko dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh bolnikih z blago ledvično okvaro, zdravljenih z efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofoviratom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Bolniki, sočasno okuženi z virusi HIV in HBV ali HCV

V študijo GS-01-934 je bilo vključeno le manjše število bolnikov, sočasno okuženih z virusom HBV (n = 13) ali HCV (n = 26). Profil neželenih učinkov efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovira pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HBV ali virusoma HIV in HCV, je bil podoben profilu, ki so ga opazili pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki pa niso sočasno okuženi z drugim virusom. Vendar so se po pričakovanju zvišanja AST in ALT v tej skupini bolnikov pojavila pogosteje kot v splošni populaciji bolnikov, okuženih z virusom HIV.

Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja

Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV in HBV lahko po prekinitvi zdravljenja pride do kliničnih in laboratorijskih dokazov hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Nekateri bolniki, ki so pomotoma vzeli 600 mg efavirenza dvakrat na dan, so poročali o večjem pojavljanju simptomov živčevja. Pri enem bolniku se je pojavilo nenadzorovano krčenje mišic.

Zdravljenje

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Za odstranitev neabsorbiranega efavirenza se lahko uporabi aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje efavirenza ni. Efavirenz se močno veže na beljakovine, zato je malo verjetno, da bi z dializo iz krvi lahko odstranili večjo količino.

S hemodializo se lahko odstrani do 30 % odmerka emtricitabina in približno 10 % odmerka tenofovirja. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR06.

Mehanizem delovanja in farmakodinamski učinki

Efavirenz je NNRTI za HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni zaviralec reverzne transkriptaze (RT) HIV-1 in ne zavira pomembno RT virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV-2) ali celičnih polimeraz (α , β , γ , in δ) deoksiribonukleinske kisline (DNA). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozinmonofosfata.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabintrifosfat, tenofovir pa v tenofovirdifosfat. Študije *in vitro* so pokazale, da se lahko tako emtricitabin kot tenofovir popolnoma fosforilirata v celicah, ko se uporabita v kombinaciji. Emtricitabintrifosfat in tenofovirdifosfat kompetitivno zavirata reverzno transkriptazo HIV-1, kar povzroči terminacijo verige DNA.

Emtricitabintrifosfat in tenofovirdifosfat sta šibka zaviralca DNA-polimeraz sesalcev. Toksičnost za mitohondrije pri pogojih *in vitro* ali *in vivo* ni bila dokazana.

Elektrofiziologija srca

Vpliv efavirenza na interval QTc so ovrednotili v odprti, pozitivni, s placebom nadzorovani študiji QT pri 58 zdravih preiskovancih, obogatenih za polimorfizme CYP2B6; študija je bila navzkrižna, s fiksnim enojnim zaporedjem ter 3 obdobji in 3 zdravljenji. Povprečna C_{max} efavirenza pri osebah z genotipom CYP2B6 *6/*6 je bila po 14-dnevni uporabi 600 mg na dan 2,25-krat tolikšna kot povprečna C_{max} pri osebah z genotipom CYP2B6 *1/*1. Ugotovili so pozitivno povezavo med koncentracijo efavirenza in podaljšanjem interval QTc. Na podlagi povezave med koncentracijo in QTc sta pri osebah z genotipom CYP2B6 *6/*6 po 14-dnevni uporabi dnevnega odmerka 600 mg povprečno podaljšanje QTc in zgornja meja njegovega 90-odstotnega intervala zaupanja 8,7 ms oziroma 11,3 ms (glejte poglavje 4.5).

Protivirusna aktivnost in vitro

Efavirenz je pokazal protivirusno delovanje proti večini izolatov, ki ne spadajo v skupino B (podtipi A, AE, AG, C, D, F, G, J in N), vendar pa ima proti virusom skupine O zmanjšano protivirusno delovanje. Emtricitabin je pokazal protivirusno delovanje proti skupinam A, B, C, D, E, F in G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazal protivirusno delovanje proti skupinam A, B, C, D, E, F, G in O virusa HIV-1. Emtricitabin in tenofovir sta pokazala aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 in protivirusno aktivnost proti virusu HBV.

V študijah kombinacij *in vitro*, pri katerih so ocenjevali protivirusno aktivnost efavirenza in emtricitabina skupaj, efavirenza in tenofovirja skupaj ter emtricitabina in tenofovirja skupaj, so opazili sinergistične protivirusne učinke.

Odpornost

Odpornost proti efavirencu se lahko pojavi *in vitro* in povzroči enkratne ali večkratne substitucije aminokislin v RT virusa HIV-1, vključno z L100I, V108I, V179D in Y181C. Najpogostejša substitucija RT pri izolatih, pridobljenih pri bolnikih, pri katerih je med kliničnimi študijami efavirenza prišlo do povečanja koncentracije virusa, je bila K103N. Opazili so tudi substitucije na RT na položajih 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ali 225, vendar redkeje in pogosto le v kombinaciji s K103N. Profili navzkrižne odpornosti na efavirenz, nevirapin in delavirdin *in vitro* so pokazali, da substitucija K103N povzroči izgubo občutljivosti za vse tri NNRTI-je.

Možnost za navzkrižno odpornost med efavirencem in zdravili NRTI je majhna zaradi različnih vezavnih mest in različnega mehanizma delovanja. Možnost navzkrižne odpornosti med efavirencem in zaviralci proteaze je majhna, ker pri tem sodelujejo različni tarčni encimi.

Odpornost na emtricitabin ali tenofovir je bila opažena *in vitro* in pri nekaterih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, zaradi razvoja substitucije na RT na mestu M184V ali M184I pri emtricitabinu in

substitucije na RT na mestu K65R pri tenofovirju. Virusi, odporni na emtricitabin, z mutacijo M184V/I so bili navzkrižno odporni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin. Mutacijo K65R lahko izberemo tudi z abakavirjem ali didanozinom, kar povzroči zmanjšano občutljivost za ta zdravila ter za lamivudin, emtricitabin in tenofovir. Uporabi dizoprosiltenofovirata se je treba izogniti pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki ima mutacijo K65R. Mutaciji K65R in M184V/I sta popolnoma občutljivi za efavirenz. Poleg tega je bila s tenofovirjem izbrana substitucija K70E pri reverzni transkriptazi (RT) HIV-1, kar je povzročilo zmanjšano občutljivost na abakavir, emtricitabin, lamivudin in tenofovir.

Bolniki, pri katerih je HIV-1 izražal tri ali več mutacij, povezanih z analogom timidina (*TAM - thymidine-analogue associated mutations*), ki so vsebovale mutacijo M41L ali L210W reverzne transkriptaze, so kazali zmanjšano občutljivost za zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

Odpornost in vivo (pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil)

V 144-tedenski odprti randomizirani klinični študiji (GS-01-934), v kateri so pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, uporabili efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat v ločenih formulacijah (ali kot efavirenz in fiksna kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovirata od 96. do 144. tedna), opravili genotipizacijo izolatov virusa HIV-1 iz plazme vseh bolnikov s potrjeno koncentracijo HIV RNA > 400 kopij/ml v 144. tednu ali pri zgodnji prekinitvi jemanja študijskega zdravila (glejte poglavje *Klinične izkušnje*). Od 144. tedna naprej:

- Mutacija M184V/I se je pojavila pri 2 od 19 (10,5 %) analiziranih izolatih bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoprosiltenofovirat, ter pri 10 od 29 (34,5 %) analiziranih izolatih skupine, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin (vrednost $p < 0,05$, Fisherjev test natančnosti na osnovi primerjave skupine emtricitabin+dizoprosiltenofovirat s skupino lamivudin/zidovudin med vsemi preiskovanci).
- Noben analiziran virus ni vseboval mutacije K65R ali K70E.
- Genotipska rezistenca na efavirenz, pretežno mutacija K103N, se je pojavila pri virusih 13 od 19 (68 %) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoprosiltenofovirat, ter pri virusih 21 od 29 (34,5 %) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin. Povzetek pojava mutacij za razvoj odpornosti je prikazan v tabeli 3.

Tabela 3: Razvoj odpornosti v študiji GS-01-934 do 144. tedna

	efavirenz + emtricitabin + dizoprosiltenofovirat (n = 244)	efavirenz + lamivudin/zidovudin (n = 243)
Analiza odpornosti do 144. tedna	19	31
Zdravljeni genotipi	19 (100 %)	29 (100 %)
Odpornost na efavirenz ¹	13 (68 %)	21 (72 %)
K103N	8 (42 %)	18* (62 %)
K101E	3 (16 %)	3 (10 %)
G109A/S	2 (10,5 %)	4 (14 %)
Y188C/H	1 (5 %)	2 (7 %)
V108I	1 (5 %)	1 (3 %)
P225H	0	2 (7 %)
M184V/I	2 (10,5 %)	10* (34,5 %)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAM ²	0	2 (7 %)

* p-vrednost < 0,05, primerjava skupine, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoprosiltenofovirat, s skupino, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin, pri vseh bolnikih s Fisherjevim testom natančnosti

¹ Druge mutacije za odpornost na efavirenz so vključevale A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) in M230L (n = 1).

² Mutacije, povezane z analogom timidina (TAM = *thymidine-analogue associated mutations*), vključno z D67N (n = 1) in K70R (n = 1).

V odprti podaljšani fazi študije GS-01-934, kjer so bolniki dobivali kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat na tešče, so opazili 3 dodatne primere odpornosti. Vse 3 osebe so 144 tednov dobivale fiksno kombinacijo odmerkov lamivudina in zidovudina ter efavirenz,

nato pa so prešle na kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat. Dva bolnika s potrjenim virološkim povratnim odzivom sta razvila z odpornostjo proti NNRTI povezane substitucije za efavirenz, vključno s substitucijami reverzних transkriptaz K103N, V106V/I/M in Y188Y/C v 240. tednu (po 96 tednih jemanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat) in 204. tednu (po 60 tednih jemanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat). Tretji bolnik je imel že ob vstopu v podaljšano fazo študije kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat substitucije za efavirenz, povezane z odpornostjo proti NNRTI, in substitucijo reverzne transkriptaze M184V, povezano z odpornostjo proti emtricitabinu, zato je bil njegov virološki odziv manjši od optimalnega, do 180. tedna (po 36 tednih jemanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat) pa je razvil substitucije K65K/R, S68N in K70K/E, povezane z odpornostjo proti NRTI.

Za dodatne informacije glede odpornosti *in vivo* glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za posamezne učinkovine tega zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

V 144-tedenski odprti randomizirani študiji (GS-01-934) so bolniki, okuženi z virusom HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, prejeli bodisi efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat enkrat na dan bodisi zdravilo s fiksno kombinacijo lamivudina in zidovudina dvakrat na dan ter efavirenz enkrat na dan (glejte povzetek glavnih značilnosti za zdravilo, ki vsebuje kombinacijo emtricitabin/dizoprosiltenofovirat). Bolnikom, ki so končali 144-tedensko zdravljenje v eni od obeh skupin v študiji GS-01-934, so ponudili možnost udeležbe v odprti podaljšani fazi študije s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, ki so jo jemali na tešče. Na voljo so podatki o 286 bolnikih, ki so prešli na kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat: 160 jih je predhodno prejelo efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, 126 pa lamivudin/zidovudin ter efavirenz. Pri bolnikih iz obeh prvotnih skupin se je po prehodu na kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat v odprti podaljšani fazi študije vzdrževala visoka stopnja virološke supresije. Po 96 tednih zdravljenja s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat so bile koncentracije HIV-1 RNA v plazmi pri 82 % bolnikov < 50 kopij/ml in pri 85 % bolnikov < 400 kopij/ml (analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (analiza ITT), nepopoln = neuspešen).

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila izvedena 48-tedenska odprta randomizirana klinična študija AI266073, v kateri so učinkovitost kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat primerjali z učinkovitostjo protiretrovirusnega zdravljenja z vsaj dvema nukleozidnima ali nukleotidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI) z zaviralcem proteaze ali nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, vendar pa ne z režimom, ki bi vključeval vse tri učinkovine kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat). Kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat so bolniki jemali na tešče (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih ni pri nobenem predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju prišlo do virološke odpovedi. Bolniki niso imeli nobenih znanih mutacij HIV-1, odgovornih za odpornost na katero od treh učinkovin kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in so imeli na začetku vsaj tri mesece virusno supresijo. Bolniki so zamenjali zdravljenje in začeli prejemati kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (N = 203) ali pa so nadaljevali prvotno protiretrovirusno zdravljenje (N = 97). Po 48 tednih so podatki pri bolnikih, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, pokazali, da se je ohranila visoka stopnja virološke supresije, primerljiva s prvotnim zdravljenjem (glejte tabelo 4).

Tabela 4: Podatki učinkovitosti po 48 tednih iz študije AI266073, v kateri so kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat dajali bolnikom z virološko supresijo, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje

	Zdravljena skupina	
--	--------------------	--

Končni opazovani dogodek	Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (N = 203) n/N (%)	Bolniki, ki so ostali na prvotnem zdravljenju (N = 97) n/N (%)	Razlika med kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in prvotnim zdravljenjem (95-odstotni IZ)
bolniki s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % do 25,6 %)
M = izključeno	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % do 6,7 %)
M = neuspeh	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % do 9,3 %)
Prilagojeni LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % do 2,7 %)
bolniki s HIV-1 RNA < 200 kopij/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % do 2,2 %)
M = izključeno	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % do 4,2 %)
M = neuspeh	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % do 7,9 %)

PVR (KM): čisti virološki odziv, ocenjen po metodi Kaplan Meier (KM).

M: manjkajoči.

Prilagojeni LOCF: Post-hoc analiza pri kateri so bili bolniki z virusnim neodzivom in bolniki pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi pojava neželenih učinkov obravnavani kot neuspeh; pri ostalih izključenih bolnikih pa je bila uporabljena metoda LOCF (last observation carried forward).

Pri ločeni analizi dveh skupin je bil delež odziva v skupini s predhodnim zdravljenjem z zaviralci proteaze (ZP) numerično nižji pri bolnikih, ki so prešli na zdravljenje s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat [vrednost PVR (analiza senzitivnosti) 92,4 % pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat v primerjavi s 94,0 % pri SBR bolnikih; razlika (95 % interval zaupanja) -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. V skupini s predhodnim NNRTI zdravljenjem je bil delež odziva pri uporabi kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat 98,9 %, pri SBR bolnikih pa 97,4 %; razlika (95 % interval zaupanja) 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %)].

Podoben trend so opazili v retrospektivni kohortni študiji pri analizi podskupine predhodno zdravljenih bolnikov z začetnim HIV-1 RNA < 75 kopij/ml (zbrani podatki zajemajo obdobje več kot 20 mesecev, glejte tabelo 5).

Tabela 5: Ohranjanje čistega virološkega odziva (% po metodi Kaplan Meier (standardna napaka) [95 % IZ]) po 48. tednih za predhodno zdravljene bolnike z začetnim HIV-1 RNA < 75 kopij/ml, ki so prešli na zdravljenje s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat glede na vrsto predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja (zbirka podatkov bolnikov Kaiser Permanente)

Predhodno zdravljenje s posameznimi učinkovinami kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (N = 299)	Predhodno zdravljenje z NNRTI (N = 104)	Predhodno zdravljenje z ZP (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 %]

Podatkov iz kliničnih študij s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat pri bolnikih, ki se še niso zdravili ali pa so se zdravili že z veliko zdravili, trenutno ni na voljo. Kliničnih izkušenj s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat pri bolnikih, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi pri primarnem protiretrovirusnem zdravljenju ali pri zdravljenju v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami, ni.

Bolniki, sočasno okuženi z virusoma HIV in HBV

Malo število kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusoma HIV in HBV, kaže, da se zdravljenje z emtricitabinom ali dizoprosiltenofoviratom v kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju za nadzorovanje okužbe z virusom HIV izraža tudi v zmanjšanju količine DNA virusa HBV (zmanjšanje 3 log₁₀ pri emtricitabinu oz. 4 do 5 log₁₀ pri dizoprosiltenofoviratu) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za določanje farmakokinetičnih lastnosti efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovira so bile uporabljene ločene farmacevtske oblike efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovira, ki so bile pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, uporabljene posebej. Bioekvivalenco ene filmsko obložene tablete kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in skupaj uporabljenih ene 600-miligramske filmsko obložene tablete efavirenza, ene 200-miligramske trde kapsule emtricitabina ter ene 245-miligramske filmsko obložene tablete dizoprosiltenofovira so določili po uporabi enkratnega odmerka na tešče pri zdravih osebah v študiji GS-US-177-0105 (glejte tabelo 6).

Tabela 6: Povzetek farmakokinetičnih podatkov iz študije GS-US-177-0105

parametri	efavirenz (n = 45)			emtricitabin (n = 45)			dizoprosiltenofovirat (n = 45)		
	test	vir	GMR (%) (90- odstotni IZ)	test	referenca	GMR (%) (90- odstotni IZ)	test	referenca	GMR (%) (90- odstotni IZ)
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-konec} (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_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: kombinirana tableta z enkratnim fiksnim odmerkom na tešče.

Reference: enkratni odmerek v obliki 600-miligramske tablete efavirenza, 200-miligramske kapsule emtricitabina in 245-miligramske tablete dizoprosiltenofovira, zaužit na tešče.

Vrednosti za test in referenco so srednje vrednosti (% koeficienta variabilnosti).

GMR: razmerje geometrijskih srednjih vrednosti najmanjših kvadratov, IZ = interval zaupanja.

Absorpcija

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, so bile največje koncentracije efavirenza v plazmi dosežene v 5 urah, dinamično ravnoesje koncentracije pa v 6 do 7 dneh. Pri 35 bolnikih, ki so prejeli 600 mg efavirenza enkrat na dan, so bile v stanju dinamičnega ravnoesja vrednosti C_{max} 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [povprečje ± standardna deviacija (S.D.) (koeficient variabilnosti (% C. V.))], C_{min} 5,6 ± 3,2 μM (57 %) in AUC 184 ± 73 μM·h (40 %).

Emtricitabin se hitro absorbira, največje koncentracije v plazmi pa so dosežene v 1 do 2 urah po zaužitju odmerka. Po peroralnem zaužitju večkratnih odmerkov emtricitabina pri 20 bolnikih, okuženih z virusom HIV, so bile v 24-urnem intervalu odmerjanja vrednosti C_{max} v stanju dinamičnega ravnoesja 1,8 ± 0,7 μg/ml (povprečje ± S. D.) (39 % CV), C_{min} v stanju dinamičnega ravnoesja 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %) in AUC 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31 %).

Po peroralnem zaužitju enkratnega 245-miligramskega odmerka dizoprosiltenofovira pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so bili tešči, so bile največje koncentracije tenofovirja dosežene v eni uri. Vrednost C_{max} (povprečje ± S. D.) (% CV) je bila 296 ± 90 ng/ml (30 %), vrednost AUC (povprečje ± S. D.) (% CV) pa 2287 ± 685 ng·h/ml (30 %). Peroralna biološka uporabnost tenofovirja iz dizoprosiltenofovira pri teščih bolnikih je bila približno 25 %.

Vpliv hrane

Kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat v prisotnosti hrane niso ocenjevali.

Uporaba kapsul efavirenza ob obroku z veliko količino maščob je povečala vrednost AUC za 28 %, vrednost $C_{\max}$ pa za 79 %, v primerjavi z uporabo na tešče. V primerjavi z uporabo na tešče je odmerjanje dizoproksiltenofovirata in emtricitabina v kombinaciji z obrokom z veliko količino maščob ali z lahkim obrokom povečalo povprečno vrednost AUC tenofovirja za 43,6 % oziroma 40,5 %, vrednost $C_{\max}$ tenofovirja pa za 16 % oziroma 13,5 %, pri čemer se izpostavljenost emtricitabinu ni spremenila.

Kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat je priporočljivo jemati na prazen želodec, saj lahko hrana poveča izpostavljenost efavirenu, kar lahko poveča pogostnost neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po zaužitju kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat na prazen želodec je pričakovana izpostavljenost (AUC) tenofovirju približno za 30 % manjša kot pri uporabi samega dizoproksiltenofovirata s hrano (glejte poglavje 5.1).

Porazdelitev

Efavirenz se močno (> 99 %) veže na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin.

In vitro je bila vezava emtricitabina na človeške plazemske beljakovine < 4 % in neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 µg/ml. Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno 1,4 l/kg. Po peroralni uporabi se emtricitabin porazdeli po vsem telesu. Povprečje razmerja koncentracije v plazmi in krvi je bilo približno 1,0, razmerje koncentracije v spermi in plazmi pa približno 4,0.

V območju koncentracij tenofovirja od 0,01 do 25 µg/ml je vezava tenofovirja na človeške beljakovine v plazmi *in vitro* < 0,7 %, na serumske beljakovine pa 7,2 %. Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve tenofovirja znašal približno 800 ml/kg. Po peroralni uporabi se tenofovir porazdeli po vsem telesu.

Biotransformacija

Študije pri ljudeh in študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da se efavirenz presnavlja predvsem s sistemom CYP, in sicer v hidroksilirane presnovke, z nadaljnjo glukuronidacijo teh hidroksiliranih presnovkov. Ti presnovki so večinoma neaktivni proti virusu HIV-1. Raziskave *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2B6 glavna izocima, odgovorna za presnovo efavirenza, ter da zavirata izocime CYP 2C9, 2C19 in 3A4. V raziskavah *in vitro* efavirenz ni zaviral izocima CYP2E1, izocima CYP2D6 in CYP1A2 pa je zaviral šele pri koncentracijah, ki so bile precej večje od tistih, ki jih dosežemo pri klinični uporabi zdravila.

Plazemska izpostavljenost efavirenu je lahko povečana pri bolnikih s homozigotno genetsko različico G516T izocima CYP2B6. Klinični pomen te povezave ni znan, vendar pa možnost za povečanje pogostnosti in resnosti z efavirenzom povezanih neželenih učinkov ne more biti izključena.

Pokazalo se je, da efavirenz inducira encima CYP3A4 in CYP2B6, s čimer povzroči indukcijo svoje lastne presnove, kar je lahko klinično pomembno za nekatere bolnike. Pri neokuženih prostovoljcih so 10-dnevni večkratni odmerki 200–400 mg dnevno povzročili manjšo akumulacijo zdravila od pričakovane (22–42 % manjšo) in krajši končni razpolovni čas 40–55 ur (razpolovni čas enkratnega odmerka je 52–76 ur). Izkazalo se je, da efavirenz spodbuja tudi UGT1A1. Izpostavljenost raltegravirju (substratu UGT1A1) se v prisotnosti efavirenza zmanjša (glejte poglavje 4.5, Tabela 1). Čeprav podatki *in vitro* nakazujejo, da efavirenz zavira CYP2C9 in CYP2C19, obstajajo protislovna poročila o povečanju in zmanjšanju izpostavljenosti substratom teh encimov ob sočasni uporabi z efavirenzom *in vivo*. Neto učinek sočasne uporabe ni razjasnjen.

Presnova emtricitabina poteka v manjšem obsegu. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolne skupine, pri čemer nastanejo diastereomeri 3'-sulfoksida (približno 9 % odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). Študije *in vitro* so pokazale, da dizoproksiltenofovirat in tenofovir nista substrata za encime CYP. Niti emtricitabin niti tenofovir *in vitro* nista zavirala presnavljanjaučinkovin, ki se biotransformirajo s katerokoli od pomembnejših glavnih izooblik humanega CYP. Emtricitabin prav tako ni zaviral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Izločanje

Efavirenz ima relativno dolg končni razpolovni čas, vsaj 52 ur po enkratnem odmerku (glejte tudi podatke iz bioekvivalenčne študije, opisane zgoraj) in 40 do 55 ur po večkratnih odmerkih. Približno 14-34 % radioaktivno označenega odmerka efavirenza se je izločilo z urinom, manj kot 1 % odmerka pa se je z urinom izločilo v obliki nespremenjenega efavirenza.

Po peroralni uporabi je razpolovni čas izločanja emtricitabina približno 10 ur. Emtricitabin se primarno izloča skozi ledvica – celoten odmerek se izloči z urinom (približno 86 %) in blatom (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina so odkrili v urinu v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min.

Po peroralni uporabi je razpolovni čas izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur. Tenofovir se primarno izloča skozi ledvice tako z glomerulno filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemer se po intravenskem vnosu približno 70-80 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Povprečni navidezni očistek tenofovirja je znašal približno 307 ml/min. Ocenili so, da znaša ledvični očistek približno 210 ml/min, kar presega stopnjo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost

Farmakokinetične študije z efavirenzom, emtricitabinom ali tenofovirjem niso bile izvedene pri starejših bolnikih (nad 65 let starosti).

Spol

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja so podobne pri bolnikih moškega in ženskega spola. Pomanjkljivi podatki kažejo višjo izpostavljenost efavirenu, a ne kaže, da bi le-ti zdravilo prenašali slabše.

Etnična pripadnost

Pomanjkljivi podatki kažejo, da je lahko pri bolnikih ženskega spola in pri bolnikih iz Azije ali s Pacifiških otokov izpostavljenost efavirenu večja, a ne kaže, da bi le-ti zdravilo prenašali slabše.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat pri dojenčkih in otrocih, starih manj kot 18 let, niso opravili (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Farmakokinetike efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata po sočasnem jemanju posameznih farmacevtskih oblik ali v obliki kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat niso raziskovali pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo ledvično okvaro.

Farmakokinetične parametre so določili po uporabi enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, ki niso bili okuženi z virusom HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila opredeljena glede na začetno vrednost kreatininskega očistka (Cl_{Cr}) (normalno delovanje ledvic je pri kreatininskem očistku $Cl_{Cr} > 80$ ml/min, blaga okvara pri $Cl_{Cr} = 50-79$ ml/min, zmerna okvara pri $Cl_{Cr} = 30-49$ ml/min, huda okvara pa pri $Cl_{Cr} = 10-29$ ml/min).

Srednja vrednost (% CV) izpostavljenosti emtricitabinu se je zvišala od 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (25 %) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic na 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6 %) pri bolnikih z blago ledvično okvaro, na 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (23 %) pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ter na 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6 %) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Srednja vrednost (% CV) izpostavljenosti tenofovirju se je zvišala od 2,185 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (12 %) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic na 3,064 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (30 %) pri bolnikih z blago ledvično okvaro, na 6,009 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (42 %) pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ter na 15,985 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (45 %) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Pri bolnikih s končno fazo ledvične bolezni (end-stage renal disease – ESRD), pri katerih je potrebna hemodializa, se je izpostavljenost zdravilu med dializami močno povečala v obdobju 72 ur na 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19 %) emtricitabina, v obdobju 48 ur pa na 42,857 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29 %) tenofovirja.

Farmakokinetike efavirenza pri bolnikih z ledvično okvaro niso raziskovali. Vendar pa se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega v urinu, zato je verjetno vpliv ledvične okvare na izpostavljenost efavirencu minimalen.

Uporaba kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek < 50 ml/min) ni priporočljiva. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično insuficienco je potrebna prilagoditev intervala odmerjanja emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Farmakokinetike kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo jetrno okvaro, niso raziskovali. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je treba kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat uporabljati previdno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacija efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) in se ne priporoča za bolnike z zmerno jetrno okvaro. V študiji efavirenza z enojnim odmerkom se je razpolovni čas pri edinem bolniku s hudo jetrno okvaro (razreda C po Child Pugh-Turcotteovi lestvici), ki je sodeloval v študiji, podvojil, kar kaže na možnost veliko večje stopnje akumulacije. Študija efavirenza z več odmerki ni pokazala značilnega učinka na farmakokinetiko efavirenza pri bolnikih z blago jetrno okvaro (razreda A po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici) v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Ni bilo dovolj podatkov, da bi ugotovili, ali zmerna ali huda jetrna okvara (razreda B ali C po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici) vpliva na farmakokinetiko efavirenza.

Farmakokinetike emtricitabina niso raziskovali pri bolnikih z različnimi stopnjami jetrne insuficience, ki niso okuženi z virusom HBV. Na splošno je bila farmakokinetika emtricitabina pri bolnikih, okuženih z virusom HBV, podobna tisti pri zdravih osebah in bolnikih, okuženih z virusom HIV.

Bolnikom brez okužbe z virusom HIV z različnimi stopnjami jetrne okvare po klasifikaciji CPT so dali 245-miligramski odmerek dizoproksiltenofovirata. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z jetrno okvaro ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni treba prilagoditi odmerjanja dizoproksiltenofovirata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Efavirenz

Predklinične študije farmakološke varnosti efavirenza ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri opicah *Cynomolgus*, ki so jim ≥ 1 leto dajali efavirenz v odmerkih, s katerimi so dosegli približno 2-krat večjo povprečno vrednost AUC kakor pri ljudeh, ki so prejeli priporočeni odmerek, opazili biliarno hiperplazijo. Biliarna hiperplazija je po

prekinitvi odmerjanja minila. Pri podganah so opazili biliarno fibrozo. Pri nekaterih opicah, ki so prejemale efavirenz ≥ 1 leto, so opazili prehodne konvulzije pri uporabi odmerkov, s katerimi so dosegli od 4- do 13-krat večje vrednosti AUC kot pri ljudeh, ki so prejeli priporočene odmerke.

Na osnovi običajnih študij genotoksičnosti zdravilo efavirenz ni bilo mutageno ali klastogeno. Študije kancerogenosti so pokazale povečano incidenco jetrnih in pljučnih tumorjev pri mišjih samicah, ne pa tudi pri samcih. Mehanizem nastanka tumorjev in morebitni pomen za človeka nista znana. Študije kancerogenosti pri mišjih samcih, podganjih samcih in samicah so bile negativne.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale povečano resorpcijo zarodkov v podganah. Pri fetusih podgan in kuncev, ki so prejeli efavirenz, niso opazili malformacij. Malformacije pa so opazili pri 3 od 20 opičjih zarodkov/novorojencev vrste *cynomolgus*, ki so prejeli odmerke, s katerimi so dosegli plazemske koncentracije efavirenza, podobne tistim pri človeku. Pri enem zarodku so opazili anencefalijo in unilateralno anoftalmijo s sekundarno povečanim jezikom, pri drugem mikrooftalmijo, pri tretjem pa razcepljeno nebo.

Emtricitabin

Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dizoprosiltenofovirat

Predklinične študije farmakološke varnosti dizoprosiltenofovirata ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so večje ali enake kliničnim stopnjam izpostavljenosti so kot pomembne za klinično uporabo, izpostavile toksičnost za ledvice in kosti ter zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Kostna toksičnost je bila diagnosticirana kot osteomalacija (pri opicah) in zmanjšana mineralna gostota kosti (BMD) (pri podganah in psih). Kostna toksičnost pri mladih odraslih podganah in psih se je pojavila pri izpostavljenostih, ki so bile ≥ 5 -krat večje od izpostavljenosti pri pediatričnih ali odraslih bolnikih, kostna toksičnost pa se je pojavila pri mladih okuženih opicah pri zelo visokih izpostavljenostih po subkutanem odmerjanju (≥ 40 -kratna izpostavitve pri bolnikih). Ugotovitve pri študijah na podganah in opicah kažejo, da je prišlo do z učinkovino povezanega zmanjšanja črevesne absorpcije fosfata s potencialnim sekundarnim zmanjšanjem BMD.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri testu mišjega limfoma *in vitro*, dvoumne rezultate pri enem od sevov, ki so ga uporabili pri Amesovem testu, in rahlo pozitivne rezultate pri testu UDS (*unscheduled DNA synthesis*) pri primarnih podganjih hepatocitih. Pri testu mikro jeder mišjega kostnega mozga *in vivo* pa je bil rezultat negativen.

Študije peroralne kancerogenosti pri podganah in miših so pokazale samo nizko pojavnost tumorjev dvanajsternika pri izjemno visokih odmerkih pri miših. Ti tumorji verjetno niso pomembni za človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinka na parametre parjenja, plodnosti, nosečnost ali zarodka. Vendar pa je dizoprosiltenofovirat zmanjšal indeks preživetja in telesno maso mladičev v peri- in postnatalnih študijah toksičnosti pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

Kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovirata

Študije genotoksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so trajale en mesec ali manj pri kombinaciji teh dveh učinkovin, niso pokazale poslabšanja toksikoloških učinkov v primerjavi s študijami posameznih učinkovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
natrijev lavrilsulfat
premreženi natrijev karmelozat
rdeči železov oksid (E172)
magnezijev stearat
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju je zdravilo uporabno 2 meseca, če se shranjuje v originalni ovojnini pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno zaporko s sušilnim sredstvom iz silikagela, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb.
Velikosti pakiranj: 30 filmsko obloženih tablet in 90 (3 x 30) filmsko obloženih tablet (3 steklenice po 30 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1263/001 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmsko obloženih tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. februar 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 7. november 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki sukcinata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 platenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju je zdravilo uporabno 2 meseca, če ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1263/001 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA za steklenico****1. IME ZDRAVILA**

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (v obliki sukcinata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju je zdravilo uporabno 2 meseca, če ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C.
Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka
3. Kako jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka vsebuje tri učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV):

- efavirenz je nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* – NNRTI),
- emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor* – NRTI),
- tenofovir je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor* – NtRTI).

Vsaka od teh učinkovin, znanih kot protiretrovirusna zdravila, zavira encim (reverzno transkriptazo), ki je nujen za razmnoževanje virusa.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka je namenjeno zdravljenju okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) pri odraslih bolnikih, starih 18 let ali več, ki so bili predhodno zdravljeni z drugimi protiretrovirusnimi zdravili in pri katerih je okužba z virusom HIV-1 nadzorovana vsaj tri mesece. Pri bolnikih predhodno zdravljenje ni smelo biti neuspešno.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka

Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka

- če ste **alergični** na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, dizoprosiltenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate **hudo jetrno bolezen**.

- če imate bolezen srca, kot je nenormalen električni signal, kar se imenuje podaljšanje intervala QT, zaradi česar imate večje tveganje za hude težave s srčnim ritmom (torsade de pointes).
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen s težavami srca.
- če vam je zdravnik povedal, da imate v krvi visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij.
- če **trenutno jemljete** katero koli od naslednjih zdravil (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka"
 - **astemizol ali terfenadin** (uporabljata se za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij),
 - **bepiridil** (uporablja se za zdravljenje bolezni srca),
 - **cisaprid** (uporablja se za zdravljenje zgage),
 - **elbasvir/grazoprevir** (uporablja se za zdravljenje hepatitisa C)
 - **alkaloidi rženih rožičkov** (na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (uporabljajo se za zdravljenje migren in glavobolov v rafalih),
 - **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje),
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (uporablja se za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni),
 - **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*) (pripravek rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije in tesnobe),
 - **vorikonazol** (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb),
 - **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa),
 - **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli),
 - **triazolske antimikotike,**
 - **določene antimalarike,**
 - **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov).

→ Če jemljete katero koli od teh zdravil, takoj obvestite zdravnika. Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka lahko povzroči resne ali smrtno nevarne neželene učinke ali pa prepreči pravilno delovanje teh zdravil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- To zdravilo ne pozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.
- Med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka morate biti pod nadzorom zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
 - če jemljete druga zdravila, ki vsebujejo efavirenz, emtricitabin, dizoprosiltenofovirat, alafenamidtenofovirat, lamivudin ali adefovirdipivoksilat. Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka ne smete jemati sočasno z nobenim od teh zdravil.
 - če imate ali ste imeli bolezen ledvic ali če so testi pokazali, da imate bolezen ledvic. Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka ne priporočamo, če

imate zmerno do hudo bolezen ledvic.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka lahko vpliva na ledvice. Pred začetkom zdravljenja vam lahko zdravnik predpiše krvne preiskave za oceno delovanja ledvic. Zdravnik lahko krvne preiskave za nadzorovanje delovanja ledvic naroči tudi med potekom zdravljenja.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka se po navadi ne jemlje skupaj z drugimi zdravili, ki lahko škodijo ledvicam (glejte *Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka*). Če se sočasnemu jemanju ni mogoče izogniti, bo vaš zdravnik enkrat tedensko preverjal delovanje ledvic.

- **če imate bolezen srca, kot je nenormalen električni signal, kar se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **če ste kdaj imeli duševne bolezni**, vključno z depresijo ali zlorabo alkohola in drugih substanc. Takoj povejte zdravniku, če ste depresivni, imate samomorilne misli ali imate nenavadne misli (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).
- **če ste v preteklosti imeli konvulzije (epileptične napade)** ali če vas zdravijo z zdravili proti epilepsiji, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero koli od teh zdravil, bo zdravnik morda moral preveriti raven zdravila proti epilepsiji v krvi, da se prepriča, da se med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka ni spremenila. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti epilepsiji.
- **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom.** Pri bolnikih z boleznijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, je tveganje za hude in morebitno smrtno nevarne bolezni jeter večje. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, da preveri, kako delujejo vaša jetra in ali naj zamenja zdravilo, s katerim vas zdravi. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka** (glejte nazaj v poglavju 2, *Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka*).

Če imate okužbo z virusom hepatitisa B, bo vaš zdravnik skrbno pretehtal, kateri je najboljši režim zdravljenja za vas. Dizoprosiltenofovirat in emtricitabin, dve učinkovini v zdravilu Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, kažeta določeno aktivnost proti virusu hepatitisa B, čeprav emtricitabin ni odobren za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa B. Simptomi hepatitisa B po prenehanju jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka se lahko poslabšajo. Zato bo zdravnik morda v rednih presledkih opravil krvne preiskave, da preveri, kako dobro delujejo vaša jetra (glejte poglavje 3, *Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka*).

Neodvisno od tega, ali imate jetrno bolezen v anamnezi, bo vaš zdravnik razmislil o rednih krvnih preiskavah, da preveri, kako delujejo vaša jetra.

- **če ste starejši od 65 let.** Raziskav niso opravili pri zadostnem številu oseb, starejših od 65 let. Če ste starejši od 65 let in vam zdravnik predpiše zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, vas bo med zdravljenjem pozorno spremljal.
- **Ko začnete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, bodite pozorni na:**
 - **znake omotice, težave pri spanju, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** i neželeni učinki se lahko pojavijo v prvem dnevu ali prvih dveh dneh zdravljenja in navadno izginejo po prvih dveh do štirih tednih.

- **kakršne koli znake kožnega izpuščaja.** Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka lahko povzroči izpuščaje. Če opazite kakršne koli znake hudega izpuščaja, ki ga spremljajo mehurji ali zvišana telesna temperatura, prenehajte jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste med jemanjem drugega nenukleozidnega zaviralca reverzne transkriptaze (NNRTI) imeli izpuščaj, je morda tveganje za nastanek izpuščaja med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka pri vas večje.

- **kakršne koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS), ki so v preteklosti imeli oportunistične okužbe, se lahko znaki in simptomi vnetja predhodnih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV. Ti simptomi so verjetno posledica izboljšanja imunskega odziva, ki telesu omogoča boj proti okužbam, ki so morda obstajale brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli simptome okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

- **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (smrt kostnega tkiva zaradi slabše prekrvavitve v kosteh). Nekateri izmed mnogih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni so lahko med drugim trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunska supresija in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so otrdelost sklepov, bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Težave s kostmi (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje ter včasih zlomi) se lahko pojavijo zaradi poškodbe tubularnih celic ledvic (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

Dizoprosiltenofovirat lahko povzroči tudi izgubo kostne mase. Najbolj izrazito izgubo kostne mase so opazili v kliničnih študijah, ko so bili bolniki zaradi okužbe z virusom HIV zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem proteaze.

Na splošno so učinki dizoprosiltenofovira na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

Zdravnika obvestite, če imate osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje.

Otroci in mladostniki

- **Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka ne dajajte otrokom in mladostnikom,** mlajšim od 18 let. Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka pri otrocih in mladostnikih niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka

Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka ne smete jemati skupaj z določenimi drugimi zdravili. Ta zdravila so navedena v razdelku *Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka*, na začetku drugega poglavja. Med temi zdravili so nekatera pogosto uporabljana zdravila in nekateri zeliščni pripravki (vključno s šentjanževko), ki lahko povzročijo resne interakcije.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka prav tako ne smete jemati s katerim koli drugim zdravilom, ki vsebuje efavirenz (razen, če vam je to predpisal zdravnik), emtricitabin, dizoproksiltenofovirat, alafenamidnofovirat, lamivudin ali adefovirdipivoksilat.

Povejte zdravniku, če jemljete druga zdravila, ki lahko škodijo ledvicam. Med njimi so:

- aminoglikozidi, vankomicin (zdravila proti bakterijskim okužbam),
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (zdravila proti virusnim okužbam),
- amfotericin B, pentamidin (zdravila proti glivičnim okužbam),
- interleukin-2 (za zdravljenje raka),
- nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah).

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (*Ginkgo biloba*), kar lahko vpliva na količino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka ali drugih zdravil v krvi. Zdravilu se lahko spremeni delovanje ali pa se okrepijo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zdravila ali preveriti njegovo raven v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:**

- **Zdravila, ki vsebujejo didanozin (za zdravljenje okužbe z virusom HIV):** Jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka skupaj z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša raven didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktacidozi (zvišanje mlečne kisline v krvi), ki sta lahko bili tudi smrtni. Zdravnik bo skrbno pretehtal, ali vam bo predpisal zdravila, ki vsebujejo tenofovir in didanozin.
- **Druga zdravila proti okužbi z virusom HIV:** Naslednji zaviralci proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ali z ritonavirjem okrepljen atazanavir ali sakvinavir. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo ali vam spremenil odmerek zaviralca proteaze. Zdravnika obvestite tudi, če jemljete maravirok.
- **Zdravila za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa C:** elbasvir/grazoprevir, glekaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Zdravila za znižanje količine maščob v krvi (imenovana tudi statini):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka lahko zniža količino statinov v krvi. Zdravnik bo preveril ravni holesterola in vam po potrebi spremenil odmerek statina.
- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/epileptičnih napadov (antikonvulzivi):** Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka lahko zniža količino antikonvulzivov v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša količino efavirenza, ene izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, v krvi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drugo zdravilo proti epilepsiji.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb**, vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezanim kompleksom *Mycobacterium avium*: Klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek ali vam bo predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda dal dodatni odmerek efavirenza za zdravljenje okužbe z virusom HIV.
- **Zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (antimikotiki):** Itrakonazol ali pozakonazol. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka lahko zniža količino itakonazola ali pozakonazola v krvi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drug antimikotik.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:** atovakvon/progvanil ali artemeter/lumefantrin. Zdravilo

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka lahko zmanjša količino atovakvona/progvonila ali artemetra/lumefantrina v vaši krvi.

- **Hormonski kontraceptiv, na primer kontracepcijske tablete, injiciran kontraceptiv (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadek (na primer Implanon):** Uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko kontracepcijo (glejte poglavje *Nosečnost in dojenje*). Zaradi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka so lahko hormonski kontraceptivi manj učinkoviti. Pri ženskah, ki so prejemale efavirenz, učinkovino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, in uporabljale kontracepcijski vsadek, je prišlo do nosečnosti, čeprav ni dokazano, da je odpoved kontracepcije povzročilo zdravljenje z efavirenzom.
- **Prazikvantel**, zdravilo za zdravljenje okužbe s parazitskimi črvi.
- **Sertralin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije: Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmere sertralina.
- **Metamizol**, zdravilo za zdravljenje bolečine in vročine.
- **Bupropion**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije ali za pomoč pri odvijanju od kajenja, ker bo zdravnik morda moral prilagoditi vaš odmerek bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalčkov):** Ko začnete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zaviralca kalcijevih kanalčkov.
- **Zdravila za preprečevanje zavrnitve presajenih organov (imenovana tudi imunosupresivi),** kakršna so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus. Ob začetku ali prekinitvi jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka bo vaš zdravnik natančno spremljal koncentracijo imunosupresivov v krvi in po potrebi prilagodil odmere.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravili proti strjevanju krvi): Zdravnik bo morda prilagodil vaš odmerek varfarina ali acenokumarola.
- **Izlečke ginka** (pripravki rastlinskega izvora).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja zdravila

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka ne smejo zanositi. Zdravnik bo morda zahteval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

Če ste med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka v rodni dobi, morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcija). Efavirenz, ena izmed učinkovin zdravila

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka.

Takoj povejte zdravniku, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Če ste noseči, smete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka samo, če se zdravnik odloči, da je nujno.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz, so opazili resne okvare ploda.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Če ste zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka ne smete dojit. Virus HIV in sestavine zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka lahko preidejo v materino mleko ter resno škodijo otroku.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost. Če se pri vas pojavijo ti neželeni učinki, ne upravljajte vozil in ne uporabljajte orodja ali strojev.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

Ena tableta na dan, ki jo zaužijete skozi usta. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka morate jemati na prazen želodec (kar pomeni 1 uro pred ali 2 uri po obroku), najbolje zvečer pred spanjem. To lahko ublaži nekatere neželene učinke (na primer omotico, dremavico). Tableto Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka pogoltnite celo in z vodo.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka morate jemati vsak dan.

Če se zdravnik odloči, da bo prenehal z zdravljenjem z eno od učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, vam bo morda predpisal učinkovino efavirenz, emtricitabin in/ali dizoprosiltenofovirat posebej ali z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili preveč tablet zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, ste lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav morebitnih neželenih učinkov tega zdravila (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). Posvetujte se z zdravnikom ali oddelkom za nujno zdravniško pomoč. Plastični vsebnik s tabletami imejte pri sebi, da lahko hitro razložite, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka.

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka 12 ur od časa, ko ga običajno vzamete, ga vzemite čim prej, naslednji odmerek pa vzemite ob običajnem času.

Če je že skoraj čas (manj kot 12 ur) za naslednji odmerek, izpuščenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če tableto izbruhate (v roku 1 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka), morate vzeti drugo tableto. Ne čakajte do naslednjega odmerka. Če ste bruhali več kot 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, vam ni treba vzeti druge tablete.

Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka

Ne prenehajte jemati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, se posvetujte z zdravnikom, preden ga začnete jemati znova. Če imate težave ali je treba prilagoditi odmerek, vam bo zdravnik morda predpisal posamezne učinkovine zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka.

Ko vam začne zmanjkovati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, si ga priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. Zelo je pomembno, da ne prekinete zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, saj se količina virusa lahko začne večati, tudi če zdravilo prenehate jemati samo za kratek čas. Virus bo potem morda težje zdraviti.

Če ste hkrati okuženi z virusom HIV in virusom hepatitisa B, je zlasti pomembno, da ne prenehate jemati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih so krvne preiskave ali simptomi pokazali, da se je hepatitis poslabšal po prenehanju jemanja emtricitabina ali dizoprosiltenofovirata (dve od treh učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka). Če jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka prekinete, vam bo zdravnik morda priporočil nadaljevanje zdravljenja zaradi hepatitisa B. Morda bo treba opravljati krvne preiskave za kontrolo delovanja jeter še štiri mesece po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo ali cirozo jeter prekinitev zdravljenja ni priporočljiva, ker lahko povzroči poslabšanje hepatitisa, kar je lahko smrtno nevarno.

→ Zdravnika takoj obvestite o kakršnih koli novih ali nenavadnih simptomih po prenehanju zdravljenja, zlasti o simptomih, ki jih povezuje z okužbo z virusom hepatitisa B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki: takoj se posvetujte z zdravnikom

- **Laktacidoza** (čezmerna količina mlečne kisline v krvi) je redek (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), vendar resen neželeni učinek, ki je lahko smrten. Naslednji neželeni učinki so lahko znak laktacidoze:
 - globoko, hitro dihanje;
 - dremavost;
 - siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje in bolečina v želodcu.

→ Če menite, da imate laktacidozo, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi možni resni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, glejte poglavje 2);
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla;
- jezo vedenje, samomorilne misli, čudne misli, paranoja, nezmožnost jasnega razmišljanja, vpliv na razpoloženje, vidno ali slišno zaznavanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), poskus samomora, sprememba osebnosti (psihoza), katatonija (stanje, pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben ali onemel);
- bolečina v trebuhu (želodcu), ki jo povzroča vnetje trebušne slinavke;
- pozabljenost, zmedenost, epileptični napadi, nerazumljiv govor, tremor (tresenje);
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu), ki jo povzroča vnetje jeter;
- poškodbe ledvičnih tubulov.

Poleg zgoraj navedenih psihiatrični neželeni učinki vključujejo tudi blodnje (zmotna prepričanja) in nevrozo. Nekateri bolniki so storili samomor. Te težave se pogosteje pojavijo pri bolnikih z duševno boleznijo v anamnezi. Če imate take simptome, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki na jetra: če ste okuženi z virusom hepatitisa B, se vam lahko po prekinitvi zdravljenja hepatitis poslabša (glejte poglavje 3).

Naslednji neželeni učinki so redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- jetrna odpoved, ki v nekaterih primerih povzroči smrt ali zahteva presaditev jeter. Ta učinek se je pojavil večinoma pri bolnikih z obstoječo jetrno boleznijo, vendar pa obstaja nekaj poročil o pojavu pri bolnikih, ki prej niso imeli jetrne bolezni;
- vnetje ledvic, izločanje velike količine urina in občutek žeje;
- bolečina v hrbtu, ki jo povzročajo ledvične težave, vključno z levično odpovedjo. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, s čimer bo preveril, ali vaše ledvice delujejo pravilno;
- mehčanje kosti (z bolečino v kosteh in včasih zlomi), ki se lahko pojavi zaradi poškodbe celic ledvičnih tubulov;
- zamaščena jetra.

→ Če menite, da imate katerega koli od teh resnih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Najpogostejši neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- omotica, glavobol, driska, siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje;
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali madeži, ki jih včasih spremljajo mehurji in otekanje kože), ki so lahko posledica alergijske reakcije;
- občutek šibkosti.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- znižanje ravni fosfatov v krvi;
- povišano raven kreatin-kinaze v krvi, ki lahko povzroči bolečino v mišicah in šibkost.

Drugi možni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije;
- motnje koordinacije in ravnotežja;
- zaskrbljenost ali depresija;

- težave s spanjem, nenormalne sanje, težave s koncentracijo, dremavost;
- bolečina, bolečina v želodcu;
- težave s prebavo, ki povzročajo neugodje po obrokih, občutek napihnjenosti, vetrove;
- izguba teka;
- utrujenost;
- srbenje;
- spremembe barve kože, vključno s potemnjeno kožo v zaplatah, ki pogosto začnejo nastajati na dlaneh in stopalih.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- majhno število belih krvnih celic (zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za okužbo);
- težave z jetri in trebušno slinavko;
- povišane ravni maščobnih kislin (trigliceridov), bilirubina ali sladkorja v krvi.

Naslednji neželeni učinki so občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- razgradnja mišic, bolečina v mišicah ali šibkost;
- anemija (majhno število rdečih krvničk);
- občutek vrtenja ali nagibanja (vrtoglavica), žvižganje, piskanje ali drug vztrajen zvok v ušesu;
- zamegljen vid;
- mrzlica;
- povečanje prsi pri moških;
- zmanjšana želja po spolnosti;
- zardevanje;
- suha usta;
- povečan tek.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- znižano raven kalija v krvi;
- povišano raven kreatinina v krvi;
- beljakovine v urinu;
- povišano raven holesterola v krvi.

Razgradnja mišic, mehčanje kosti (z bolečino v kosteh in včasih zlomi), bolečina v mišicah, mišična šibkost in znižanje ravni kalija ali fosfatov v krvi so lahko posledica poškodbe celic ledvičnih tubulov.

Naslednji neželeni učinki so redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- srbeč kožni izpuščaj, ki ga povzroči reakcija na sončno svetlobo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniku poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po prvem odprtju je zdravilo uporabno 2 meseca, če ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka

- Učinkovine so efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovira (v obliki sukcinata).
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev lavrilsulfat, premreženi natrijev karmelozat, rdeči železov oksid (E172), magnezijev stearat, natrijev stearilfumarat.
Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172). Glejte poglavje 2 "Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka vsebuje natrij".

Izgled zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete (tablete) zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka so svetlo oranžno rožnate, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi. Velikost tablet: 20 x 11 mm.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka je na voljo v plastenkah po 30 tablet, z za otroke varno zaporko, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb in ki vsebuje sušilno sredstvo za zaščito tablet pred vlago.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: škatle, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet (1 plastenko s 30 tabletami) ali 90 filmsko obloženih tablet (3 plastenke po 30 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

Malta

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

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

Κύπρος
K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.